

**Aus der urologischen Klinik Memmingen  
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Leitung: Prof. Dr. med. Peter Schneede**

**Zentrumsspezifische Versorgungsforschung zum biochemischen Rezidivverhalten  
nach Radikaler Prostatovesikulektomie**

**- Fünf-Jahres-Follow-up-Daten  
des DKG-zertifizierten Prostatakarzinom-Zentrum Memmingen-**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Marie-Sophie Charlotte Franz, geb. Hees  
aus Berlin**

**2018**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Schneede

Mitberichterstatter: PD Dr. Frank Strittmatter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einführung	8
1.1. Versorgungsforschung zum PCA in Deutschland	10
2. Fragestellung	13
3. Material und Methoden	14
3.1. Studiendesign	14
3.2. Patientenkollektiv	14
3.2.2 Anzahl der Patienten	14
3.2.1 Alter	16
3.2.3. Stanzbioptischer Gleason-Score	19
3.2.4. präoperativer PSA-Wert	23
3.2.5. pT-Stadium	24
3.2.6. R-Klassifikation	27
3.2.7. Operateure	29
3.2.8. Lymphadenektomie	29
3.2.9. Nerverhalt	30
3.2.10. Risiko-Gruppen	31
3.3. Statistische Methoden	32
4. Ergebnisse	33
4.1. Biochemische Rezidiv-Rate der Patienten mit 5 Jahre Follow-up	33
4.2.1. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums	34
4.2.2. R1-Status bei Patienten mit einem pT2-Tumor	36
4.2.3. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Änderung des Gleason-Scores	37
4.2.4. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Gleason-Scores	39
4.2.5. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Levels	41
4.2.6. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des R-Status	42
4.2.7. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Durchführung einer Lymphadenektomie	44
4.2.8. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des N-Status	47
4.2.9. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Nerverhaltung	47
4.2.10. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Risiko-Levels bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (T2)	48
4.2.11. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Operateurs	50
4.3 Cox-Regression	50
5 Diskussion	52
5.1. BCR-Rate	52
	3

5.2. Patientenkollektiv	53
5.3. Gleason-Score	55
5.4. R1-Rate als Parameter der Ergebnisqualität	56
5.5. Mindestmengen zur Qualitätssicherung	57
5.6. Die Suche nach dem Prädiktor	57
5.7. Ausblick	59
5.8. Limitationen	60
5.9. Maßnahmen	60
5.10. Fazit	61
6. Zusammenfassung	62
7. Abkürzungsverzeichnis	64
Danksagung	65
Literatur	66
Lebenslauf	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Eidesstattliche Versicherung	68

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: externe Einflüsse auf die Patientenversorgung .....	9
Abbildung 2: Verlauf der Anzahl der operierten Patienten in den OP-Jahren (N=632) am zertifizierten Prostatazentrum Memmingen.....	15
Abbildung 3: grafische Darstellung der Altersverteilung bei OP (N=632) .....	17
Abbildung 4: Verteilung der Altersgruppen über die OP Jahre (N=632) .....	18
Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275) .....	19
Abbildung 6: Verteilung des präoperativen Gleason-Score in den OP-Jahren (N=629)....	20
Abbildung 7: Verteilung des postoperativen Gleason-Score in den OP-Jahren (N=631)...	21
Abbildung 8: Aufteilung des stanzbioptisch bestimmten Gleason-Score (N=273) .....	22
Abbildung 9: postoperativer Gleason-Score (N=274) .....	22
Abbildung 10: Verteilung des PSA-Niveaus über die OP Jahre (N=629) .....	23
Abbildung 11: Verteilung des PSA-Niveaus über die OP Jahre (N=275) .....	24
Abbildung 12: Verteilung der pathologischen Tumorstadien über die OP-Jahre (N=632) 25	
Abbildung 13: Aufteilung der pT2-Patienten in Untergruppen (N=371).....	26
Abbildung 14: Aufteilung der pT-Stadien der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275) .....	26
Abbildung 15: Aufteilung der pT2-Tumore in Unterstadien (N=170) .....	27
Abbildung 16: Verteilung des R-Status über die OP-Jahre (N=630) .....	28
Abbildung 17: Verteilung der Anzahl der durch einen Operateur durchgeführten Prostatovesikulektomien.....	29
Abbildung 18: Verteilung der Risikogruppen über die OP Jahre (N=370) .....	31
Abbildung 19: Verteilung der BCR über die Jahre (Patientenkollektiv 2008-2010 N=275) .....	33
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit des pT- Stadiums.....	34
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit des lokalisierten T-Stadiums (N=170) .....	36
Abbildung 22: Anzahl der Patienten mit jeweiligen postoperativen Gleason-Score (N=274) .....	37
Abbildung 23: Anzahl der Patienten mit jeweiligen präoperativen Gleason-Score (N=273) .....	38
Abbildung 24: Gleason-Score aus der Stanze (präop) und dem Prostatektomiepräparat (postop) (N=272) .....	38
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des postoperativen Gleason-Score (N=274) .....	40
Abbildung 26: Box-Plot des PSA-Wertes der Gruppen BCR und kein BCR.....	41
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Levels (N=275) .....	42
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des R- Status (N=273) .....	43
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des Therapieerhalts der R1-Patienten (N=65).....	44
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Lymphadenektomie (N=275) .....	45

<b>Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Lymphadenektomie der Patienten mit Gleason-Unterschätzung (N=91) .....</b>	<b>46</b>
<b>Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des N-Status (N=228) .....</b>	<b>47</b>
<b>Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit der Nervschonung .....</b>	<b>48</b>
<b>Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe (N=170) .....</b>	<b>49</b>
<b>Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit zum Operateur .....</b>	<b>50</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Daten, die routinemäßig am zertifizierten Prostatazentrum erhoben werden ...	14
<b>Tabelle 2:</b> Anzahl der operierten Patienten in den OP-Jahren (N=632) am zertifizierten Prostatazentrum Memmingen .....	15
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung der Patienten in Altersgruppen (N=632) .....	17
<b>Tabelle 4:</b> Einteilung in Altersgruppen der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275) .....	19
<b>Tabelle 5:</b> pathologische Tumorstadien der R1-Patienten (N=65).....	28
<b>Tabelle 6:</b> pathologisches Tumorstadium der Patienten mit beidseitigem Nerverhalt (N=139) .....	30
<b>Tabelle 7:</b> Risikogruppeneinteilung der T2-Patienten (N=370) .....	31
<b>Tabelle 8:</b> Einteilung der pT2 Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 in Risikogruppen (N=170) .....	31
<b>Tabelle 9:</b> Verteilung der BCR der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275) .....	33
<b>Tabelle 10:</b> Verteilung der BCR in den unterschiedlichen pT-Stadien (N=275) .....	34
<b>Tabelle 11:</b> Ergebnisse des Log-Rank-Tests des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der pT-Stadien .....	35
<b>Tabelle 12:</b> R1- Rate der Patienten mit einem pT2 Tumor .....	36
<b>Tabelle 13:</b> Verteilung der BCR bei den unterschiedlichen Gleason-Scores (N=274) .....	39
<b>Tabelle 14 :</b> Ergebnisse des Log-Rank-Tests des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des Gleason-Scores .....	40
<b>Tabelle 15:</b> Einteilung der Patienten in drei Gruppen anhand des präoperativen PSA-Wertes .....	41
<b>Tabelle 16:</b> Einteilung der Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom in Risikogruppen (abgewandelt nach d'Amico) .....	49
<b>Tabelle 17:</b> deskriptive Daten des Patientenkollektivs, mit dem die Cox-Regression berechnet wurde .....	51
<b>Tabelle 18:</b> Ergebnisse der Cox-Regression.....	51
<b>Tabelle 19:</b> Patientenkollektive im Vergleich .....	54
<b>Tabelle 20:</b> Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression im Vergleich.....	58

# 1. Einführung

Die steigende Lebenserwartung der Männer macht das Prostatakarzinom (PCA) zu einem bedeutsamen Thema im deutschen Gesundheitssystem. Bekanntermaßen gilt als Hauptrisikofaktor für das Auftreten des PCA das Alter. In der Altersgruppe der über 75-Jährigen ist die Anzahl der Neuerkrankungen 10-mal höher als bei Männern zwischen 50-54 Lebensjahren [1].

Die Inzidenz und die Prävalenz des PCA haben in Deutschland wie auch in anderen Industriestaaten über die Jahrzehnte zugenommen. 2012 erkrankten in Deutschland 63 710 Männer neu an einem PCA. Für 2016 wurden 66 990 Neuerkrankungen prognostiziert [2]. Die steigende Inzidenz lässt sich allerdings nicht nur durch den demographischen Wandel erklären, sondern vermutlich auch durch die Etablierung des PSA-Screening in den 1990er Jahren.

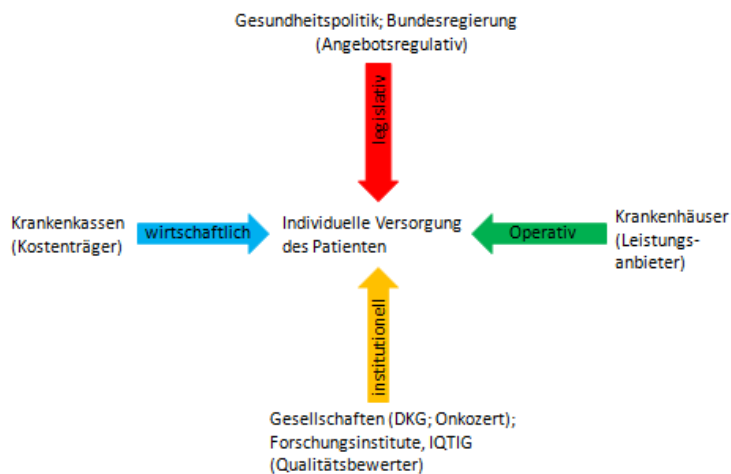
Trotz der hohen Inzidenzen steht das PCA hinter dem Lungenkarzinom und dem Darmkarzinom an dritter Stelle der Krebssterbefälle bei Männern in Deutschland. Ferner ist seit Mitte der 1990er Jahre die altersstandardisierte Sterberate des PCAs rückläufig [1].

Durch Vorsorgeuntersuchungen bei Männern werden immer mehr Prostatakarzinome in frühen Stadien (T1/T2) diagnostiziert [3]. Diese Untersuchungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen ab dem 45. Lebensjahr getragen. Gerade durch das PSA-Screening werden Tumore entdeckt, die eventuell lebenslang klinisch indolent geblieben wären. Demzufolge wird es immer wichtiger, die Therapieoptionen sorgfältig abzuwägen und auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten einzugehen.

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Neben den zwei kurativen Therapieoptionen, der Radikalen Prostatovesikulektomie (RPE) und der Bestrahlung, kommen auch konservative Vorgehensweisen, wie die Active Surveillance und das Watchful Waiting zur Anwendung. Derzeit wird die RPE als kurative Therapie der Wahl bei jüngeren Patienten (mehr als zehn Jahre Lebenserwartung) mit einem klinisch lokalisierten PCA empfohlen [4].



Auf die individuelle Patientenentscheidung lassen sich bezüglich seiner Therapiewahl völlig unterschiedliche Einflussfaktoren ausmachen, von denen sich heute kein Patient befreien kann.



**Abbildung 1: externe Einflüsse auf die Patientenversorgung**

Die deutsche Bundesregierung schafft über die Gesetze, wie zum Beispiel das Krankenhausstrukturgesetz, den Rahmen der Gesundheitsversorgung für die Bevölkerung. Die Krankenkassen haben vor allem wirtschaftliche Interessen und sind die Triebfeder der Versorgungsforschung in Deutschland. Den Krankenkassen steht ein großer Datenpool der Patientenversorgung zur Verfügung, den sie für Analysen nutzen können. Durch diese Analysen wird zunehmend vor allem ökonomischer Druck auf die Krankenhäuser und Ärzte ausgeübt. Krankenhäuser stehen als Leistungsanbieter in direkter Konkurrenz zueinander und werben mit verschiedenen Angeboten an Behandlungen um Patienten. Um diese Angebote qualitativ zu bewerten und transparent messbar zu machen, wurden im System politische Institutionen geschaffen.

## 1.1. Versorgungsforschung zum PCA in Deutschland

Die aktuelle Studienlage bezüglich des Onkologischen Outcomes und der Patientenzufriedenheit bei Prostatakrebspatienten ist derzeit immer noch sehr überschaubar. Aktuell gibt es beispielsweise keine Daten zur vollständigen Ergebnisqualität an den Zertifizierten Prostatazentren in Deutschland, obwohl dies im Nationalen Krebsplan der Bundesregierung vorgesehen ist. Im Handlungsfeld 2 des 2008 ins Leben gerufenen Nationalen Krebsplans wird die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung explizit gefordert [5].

Zur Umsetzung dieses zweiten Handlungsfeldes wurden unter anderem die S3-Leitlinien für alle häufigen Tumorarten entwickelt, die Einführung von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie die Etablierung von Organkrebszentren gezielt vorangetrieben.

Die Organkrebszentren sollen strukturelle Voraussetzungen zur Qualitätssicherung schaffen und damit zu einer verbesserten Behandlung der Krebspatienten beitragen. Dabei umfasst die Qualitätssicherung drei Ebenen:

- Strukturqualität: dazu gehören die fachliche Qualifikation der Funktionsträger (beispielsweise Ärzte, Psychologen, Pflegekräfte, Sozialarbeiter) und die persönliche Expertise, sowie die räumliche und apparative Ausstattung;
- Prozessqualität: beschäftigt sich mit den Abläufen wie zum Beispiel der Art und Weise der Diagnosestellung und Therapieplanung, sowie die Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachrichtungen (Urologen, internistische Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Psychoonkologen);
- Ergebnisqualität: sie spiegelt die „Güte“ einer Behandlung wieder und kann verschiedene Indikatoren aufweisen, wie zum Beispiel das Onkologische und Funktionelle Outcome, die Patientenzufriedenheit oder die Beeinflussung der Morbidität.

Bereits 2003 begann die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) mit der Zertifizierung von Organkrebszentren. Begonnen wurde mit den Brustkrebszentren.

Erst 2007 folgte die Zertifizierung zum ersten Prostatakarzinomzentrum in Kassel. Weitere Zentren wurden 2008 bundesweit gegründet, unter anderem das Prostatazentrum in Memmingen (Nr. 29).

An die zertifizierten Organkrebszentren werden bestimmte Anforderungen gestellt. Sie sollen ein „*Netz aus qualifizierten, gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen Einrichtungen, die möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden*“ sein [5].

Die qualitativen und quantitativen Anforderungen werden mittels Kennzahlenbogen für die Organkrebszentren festgelegt und jährlich erhoben, ausgewertet und in externen Audits geprüft und bewertet [6]. Dies soll zur Erfassung, Darstellung, Analyse und Verbesserung der Behandlungsqualität dienen. Die Kennzahlbögen liefern eine gute Datenbasis zur Struktur und Versorgungsqualität. Die Ergebnisqualität wurde bislang an den Prostatakarzinomzentren an den unten genannten Surrogatparametern seitens der DKG erhoben:

- Quote der Nerverhaltenden Operationen
- Die Anzahl der Revisionseingriffe
- Die Anzahl der Wundinfektionen
- Die Anzahl der R1-Resektionen bei pT2-Tumoren [7].

Die daraus gewonnenen Daten werden von der DKG jährlich in Form eines Jahresberichts veröffentlicht. Da sich in den letzten Jahren heraus gestellt hat, dass die Datenerhebung und Datenauswertung sehr interindividuell von jedem Zentrum gehandhabt wurde [8], wurde 2016 die sogenannte „oncobox“ als eine einheitliche Datenerhebungs-Software eingeführt. Damit sollen einheitliche Datenerhebung und die Auswertbarkeit der Daten einerseits sichergestellt werden, andererseits aber der politisch verlangte Qualitätsvergleich (Benchmarking) endlich ermöglicht werden, mit dem Leistungen auch für den Patienten transparenter werden.

Deshalb ist jedes zertifizierte Zentrum angehalten, eigene Studien durchzuführen. Dabei steht die Ermittlung der Ergebnisqualität des jeweiligen Zentrums im Mittelpunkt.

Übergeordnete Instanzen, wie zum Beispiel die DKG, versuchen weiterhin multizentrische Studien zu etablieren. Auch hierbei stellte die unterschiedliche Datenerfassung und deren Auswertung ein großes Hindernis dar.

Neben der freiwilligen Durchführung und Veröffentlichung von Studienergebnissen ist jedes Krankenhaus bislang durch das Krankenhausstrukturgesetz lediglich dazu verpflichtet, Angaben zu Behandlungszahlen darzulegen, die Angaben von

Behandlungshäufigkeiten kann dem Patienten zumindest indirekt Aufschluss über die Behandlungsqualität geben [9].

Von Seiten der DKG sind deshalb auch Mindestmengen an RPE für zertifizierte Zentren vorgegeben. Diese beträgt 50 RPE pro Jahr und müssen für die Re- Zertifizierung erfüllt werden. Nur in begründeten Ausnahmefällen kann durch ausführliche Darstellung der Gründe davon abgewichen werden [6].

In Deutschland führen 414 (Stand 2016) Kliniken eine RPE durch. 2014 gab es 43 Kliniken die weniger als fünf, 110 Kliniken die zwischen fünf und 20 RPE pro Jahr durchführten und damit weit unter der von der DKG geforderten Sollvorgabe von 50 RPEs lagen. Weitere 102 Kliniken schafften es auf mindestens 20 und 159 auf mindestens 40 RPEs pro Jahr. Zehn Kliniken in Deutschland operieren mehr als 300 RPEs im Jahr [10]. Dazu gehört als bundesweit größtes Zentrum die Martini-Klinik in Hamburg mit 2084 RPEs [11]. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 22097 Männer in Deutschland einer RPE unterzogen, das entspricht einer Fallzahl von 53 aller Krankenhäuser. Laut Angaben der DKG werden rund ein Fünftel aller Patienten mit Prostatakarzinom an fünf zertifizierten Zentren operiert (telefonische Information Fr. Dr. Wesselmann, DKG).

Von diesen 414 Kliniken sind 94 von der DKG als Zertifizierte Prostatazentren anerkannt [10, 12]. Im Jahr 2014 erfüllten sechs von den 94 zertifizierten Zentren die Sollvorgabe von mindestens 50 RPE/ Jahr nicht.

Die einzig bisher veröffentlichte Studie, die sich mit der Ergebnisqualität an einem zertifizierten Zentrum beschäftigte, war die Arbeit von Steffens [7]. In dieser Arbeit wurden das Onkologische Outcome anhand der positiven Absetzungsränder (R1-Situation), die intra- und postoperative Komplikationsrate sowie die funktionellen Ergebnisse anhand der Kontinenz und Potenzrate, untersucht.

Andere Studien zu allen Ergebnisqualitäten an zertifizierten Zentren sind nicht veröffentlicht, wodurch ein Benchmarking weder für die einzelnen DKG-Zentren, noch für die Patienten ein echter Qualitätsvergleich möglich wurde.

## 2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es die Versorgungsqualität und Versorgungsrealität von Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom an dem 29. von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Zentrum zu bestimmen und damit die Basis für die zentrumsbezogene Versorgungsforschung zu schaffen. Einerseits soll dies ein Benchmarking mit vergleichbaren und anders strukturierten Zentren ermöglichen, andererseits sollen daraus Handlungsfelder zur Qualitätsverbesserung an diesem Zentrum identifiziert werden.

Gegenüber den von der DKG in ihrem Jahresberichten bislang veröffentlichten Surrogatparametern der Ergebnisqualität an den Zertifizierten Prostatakarzinom-Zentren, soll erstmals auch das biochemische Rezidivverhalten nach RPE im 5-Jahres-Follow-up angegeben werden. Dieser Surrogatparameter ermöglicht ein erstes, durch die Frühzeitigkeit deutlich limitiertes Benchmarking verschiedener Zentren, aber auch unterschiedlicher Behandlungsoptionen, z.B. gegenüber der Bestrahlung des Prostatakarzinoms. Für Patienten bedeuten biochemische Rezidive (BCR) in der Regel die Notwendigkeit zur Therapieänderung und stellen damit einen Marker der Ergebnisqualität direkt dar.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studiendesign

Die Studie untersucht retrospektiv alle Patienten, die im Zeitraum vom 04.08.2008 (Zentrumsgründung) bis zum 30.12.2013 im zertifizierten Prostatazentrum in Memmingen bei stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom eine RPE unterzogen wurden.

Schwerpunktmäßig wurden die Patienten betrachtet, die in den Jahren 2009-2015 ein biochemisches Rezidiv erlitten.

Folgende Daten wurden zu jedem Patienten erhoben:

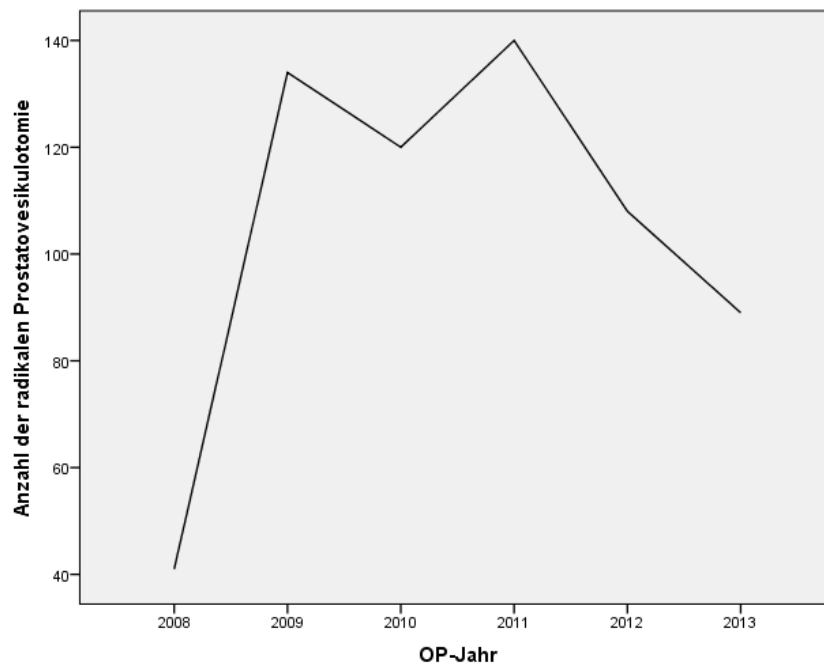
Persönliche Daten anonymisiert	Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter
Prätherapeutische Diagnostik	Einweisender Arzt, BMI, PSA-Wert vor Therapie, Gleason-Score aus der Stanzbiopsie, Anzahl der Stanzen, Anzahl der positiven Stanzen
Operation	OP-Datum, Operateur, Lymphadenektomie, Nerverhalt,
Histologie	pT-Stadium, Gleason-Score, R-Status, N-Status
Postoperative Diagnostik	Jährlicher PSA-Wert, ggf. adjuvante Therapie,

Tabelle 1: Daten, die routinemäßig am zertifizierten Prostatazentrum erhoben werden

#### 3.2. Patientenkollektiv

##### 3.2.2 Anzahl der Patienten

Im beobachteten Zeitraum (August 2008- Dezember 2013) wurden insgesamt 632 Patienten (=N) einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen. Diese verteilten sich wie folgt auf die Jahre.



**Abbildung 2: Verlauf der Anzahl der operierten Patienten in den OP-Jahren (N=632) am zertifizierten Prostatazentrum Memmingen**

OP Jahr	Anzahl der Patienten	Prozent
2008 (Aug.-Dez.)	41	6,5
2009	134	21,2
2010	120	19
2011	140	22,2
2012	108	17,1
2013	89	14,1
<b>Gesamt</b>	<b>632</b>	100

**Tabelle 2: Anzahl der operierten Patienten in den OP-Jahren (N=632) am zertifizierten Prostatazentrum Memmingen**

In der grafischen Darstellung des Verlaufs der operierten Patienten ist ab 2012 ein Rückgang der Anzahl der Operationen zu beobachten.

Dies lässt sich durch den bundesweit wachsenden Stellenwert der „Active surveillance“-Strategie bei zunehmender Zurückhaltung gegenüber operativer Primärbehandlung erklären. Die Behandlungsstrategie „Active surveillance“ beinhaltet die aktive Überwachung der Patienten und wird vor allem jungen Patienten mit einem klinisch kleinen Tumoren und im stanzbioptischen Material gesichert niedrigen Gleason-Score angeboten.

Kriterien für eine „Active Surveillance“

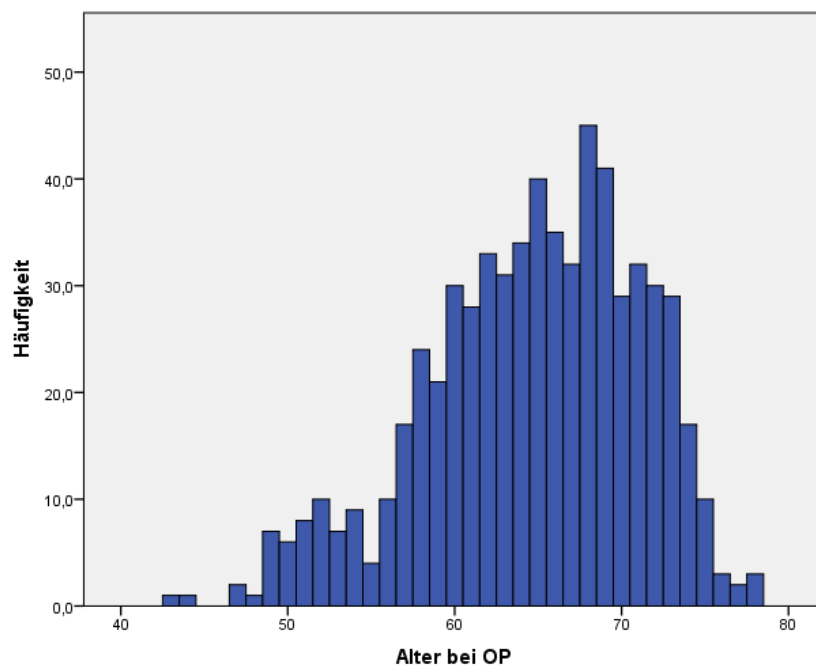
- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml;
- Gleason-Score 6; T1c und T2a;
- Tumor in  $\leq 2$  Stenzen;
- $\leq 50$  % Tumor in einer Stanze [4].

Diese Option zielt in Hinblick auf die Lebensqualität des Patienten, insbesondere bei jüngeren Männern mit Prostatakarzinomen niedrigen Progressionspotenzials darauf ab, kurative Behandlungen (RPE, Radiatio) erst dann einzusetzen, wenn eine Tumorprogression nachweisbar wird.

### **3.2.1 Alter**

Das Patientenalter bei Operation reicht von minimal 43 bis maximal 78 Jahren. Der Mittelwert beträgt 64,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,4 Jahren.



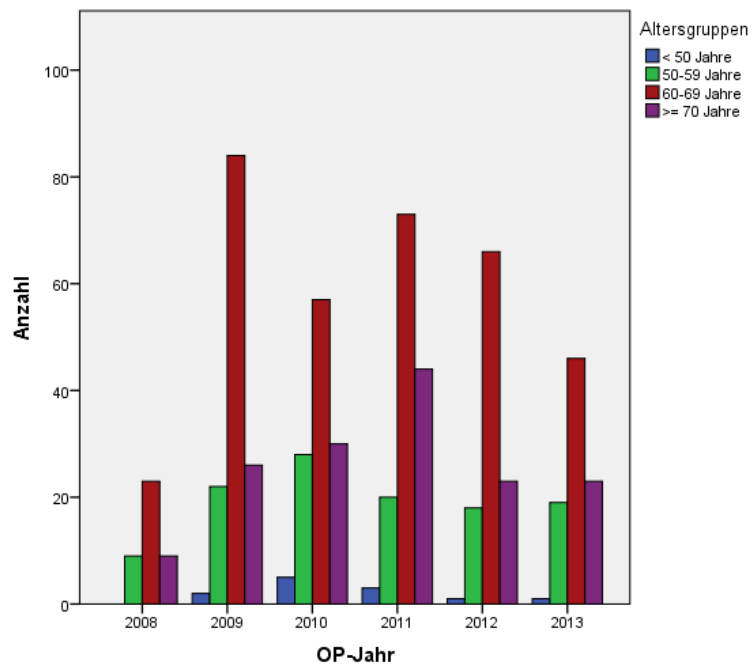


**Abbildung 3: grafische Darstellung der Altersverteilung bei OP (N=632)**

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen wurden die Patienten in vier Altersgruppen unterteilt.

<b>Altersgruppen</b>		
	Häufigkeit	Prozent
< 50 Jahre	12	1,9
50-59 Jahre	116	18,4
60-69 Jahre	349	55,2
≥ 70 Jahre	155	24,5
Gesamt	632	100,0

**Tabelle 3: Einteilung der Patienten in Altersgruppen (N=632)**



**Abbildung 4: Verteilung der Altersgruppen über die OP Jahre (N=632)**

Die Altersverteilung bleibt über die Jahre gesehen weitestgehend konstant.

### 3.2.2.1. Alter des Subkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=274)

Die Patienten des Subkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275) waren im Mittel bei OP 64 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 6,5 Jahren. Der jüngste Patient war 44 und der älteste 76 Jahre alt.

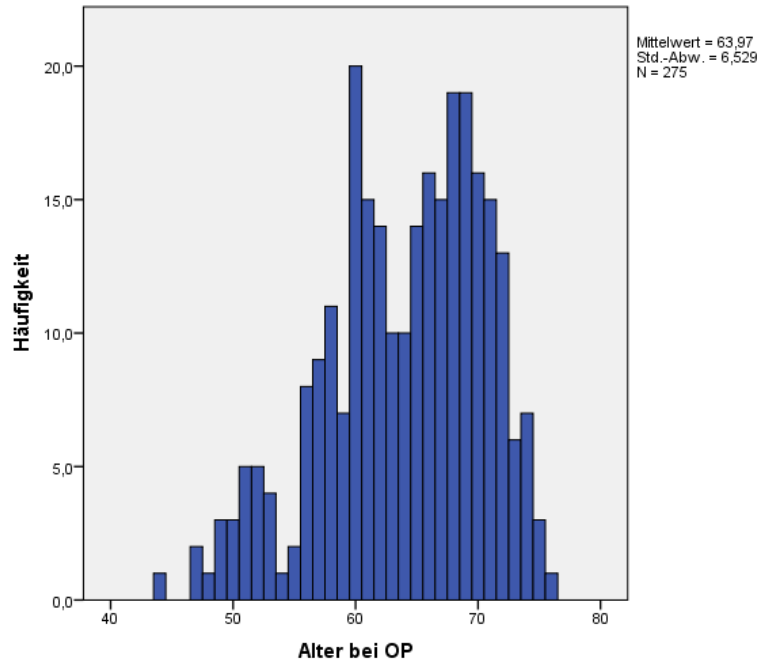


Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)

Sie teilen sich wie folgt auf die Altersgruppen auf:

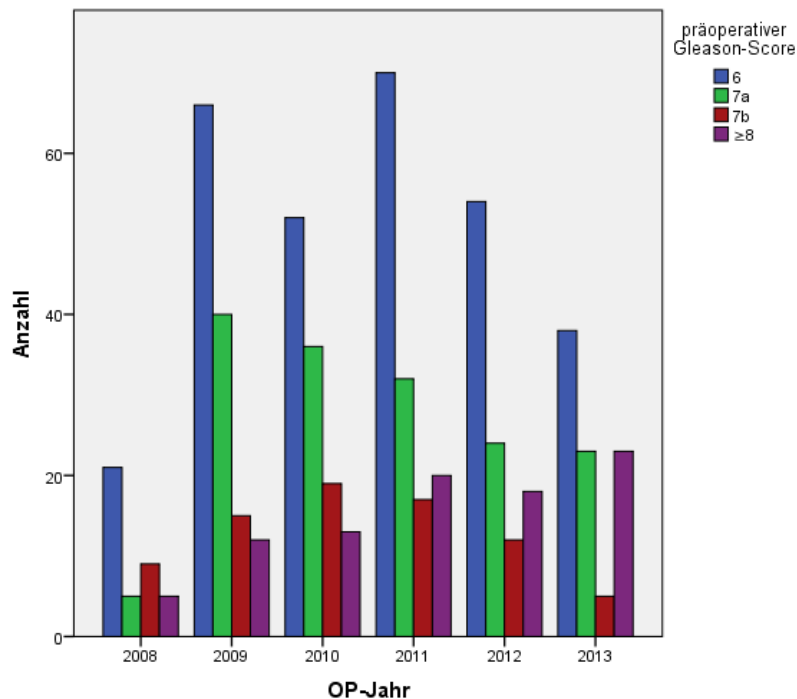
Altersgruppen		
	Häufigkeit	Prozent
< 50 Jahre	7	2,5
50-59 Jahre	55	20,0
60-69 Jahre	152	55,3
≥70 Jahre	61	22,2
Gesamt	275	100,0

Tabelle 4: Einteilung in Altersgruppen der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)

### 3.2.3. Stanzbioptischer Gleason-Score

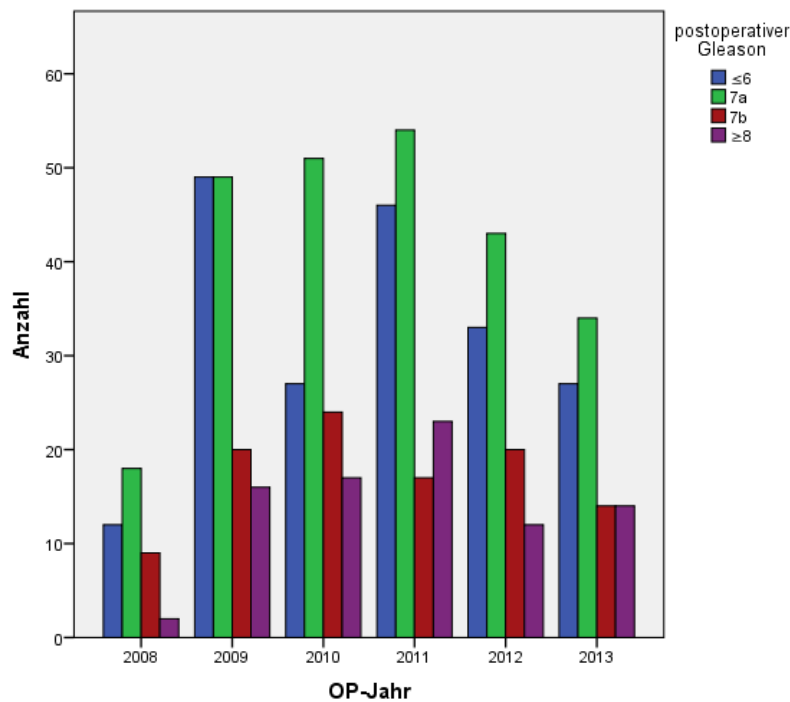
Vor Durchführung einer radikalen Prostatovesikulotomie wird durch eine Stanzbiopsie der Gleason-Score bestimmt. Dieser dient zur Einschätzung der Aggressivität des Tumors.

Da der Gleason-Score sowohl in der Stanzbiopsie als auch im entgültigen Prostatovesikulektomiepräparat bestimmt wird, ist auch die Untersuchung der Differenz des stanzbiopsischen und des Gleason-Score aus dem OP-Präparat relevant. Der präoperativ erhobene Gleason-Score dient entscheidend zur Einschätzung des Risikos des Patienten. Der Gleason-Score und anderen Faktoren, wie z.B. das klinische Tumorstadium und der präoperativer PSA-Wert bestimmen die Radikalität der Operation maßgeblich.



**Abbildung 6: Verteilung des präoperativen Gleason-Score in den OP-Jahren (N=629)**

Bei 629 von 632 Patienten war der präoperative Gleason-Score bekannt. Die mit 47,6% (N=301) größte Gruppe der Patienten hatte einen präoperativen Gleason-Score 6, gefolgt von 25,3% (N=160) 7a, 14,4% (N=91)  $\geq 8$  und 12,2% (N=77) mit 7b.



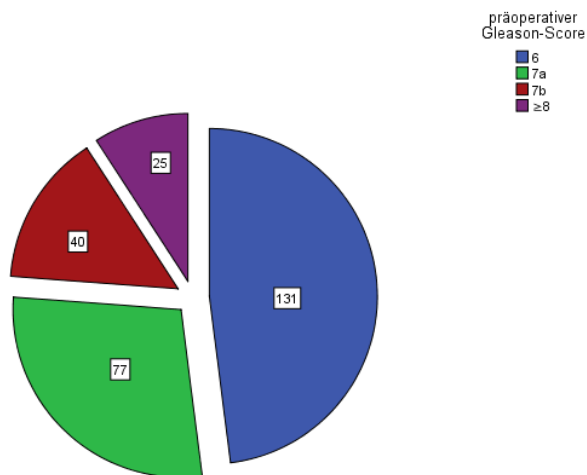
**Abbildung 7: Verteilung des postoperativen Gleason-Score in den OP-Jahren (N=631)**

Bei 631 Patienten von 632 Patienten wurde der postoperative Gleason-Score bestimmt. Bei einem Patient konnte aufgrund einer vorausgegangenen Hormontherapie der Gleason-Score nicht sinnvoll angegeben werden.

Von den 631 Patienten hatten 30,7% (N=194) einen postoperativen Gleason-Score  $\leq 6$ , 39,4% (N=249) einen Gleason-Score 7a, 16,5% (N=104) einen Gleason-Score 7b und 13,3% (N=84) einen Gleason-Score  $\geq 8$ .

### ***3.2.3.1. Gleason-Score des Subkollektiv aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)***

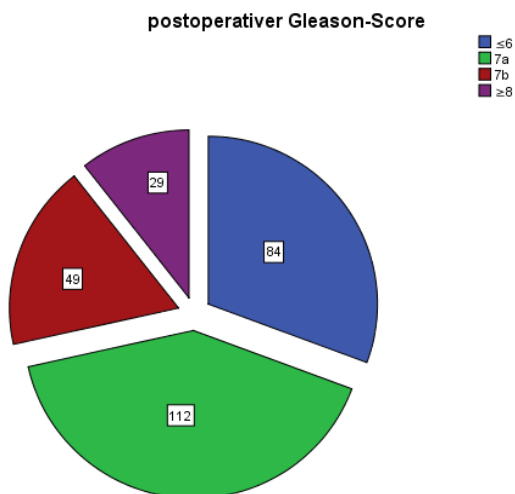
Bei 273 der 275 Patienten war der präoperative Gleason-Score bekannt. Die mit 48% (N=131) größte Gruppe der Patienten hatte einen präoperativen Gleason-Score 6, gefolgt von 28,2% (N=77) 7a, 14,7% (N=40) 7b und 9,2% (N=25) mit  $\geq 8$ .



**Abbildung 8: Aufteilung des stanzbiptisch bestimmten Gleason-Score (N=273)**

Bei 274 Patienten von 275 Patienten wurde der postoperative Gleason-Score bestimmt. Bei einem Patient konnte aufgrund einer vorausgegangenen Hormontherapie der Gleason-Score nicht sinnvoll angegeben werden.

Von den 274 Patienten hatten 30,7% (N=84) einen postoperativen Gleason-Score  $\leq 6$ , 40,9% (N=112) einen Gleason-Score 7a, 17,9% (N=49) einen Gleason-Score 7b und 10,6% (N=29) einen Gleason-Score  $\geq 8$ .



**Abbildung 9: postoperativer Gleason-Score (N=274)**

### 3.2.4. präoperativer PSA-Wert

Präoperativ erfolgt standardmäßig die Bestimmung des PSA-Wertes. Bei 629 Patienten war der präoperative PSA-Wert bekannt. Der Median des PSA-Wertes der Patienten betrug 8,2 ng/ml mit einer Standardabweichung von 13,6 ng/ml und einer Range von 0,8 ng/ml bis 162,7 ng/ml. Dabei gilt ein PSA-Wert von über 10 ng/ml als Risikofaktor. Deshalb wurden die Patienten in zwei Gruppen (PSA-Wert <10 ng/ml und PSA-Wert  $\geq$ 10 ng/ml) eingeteilt.

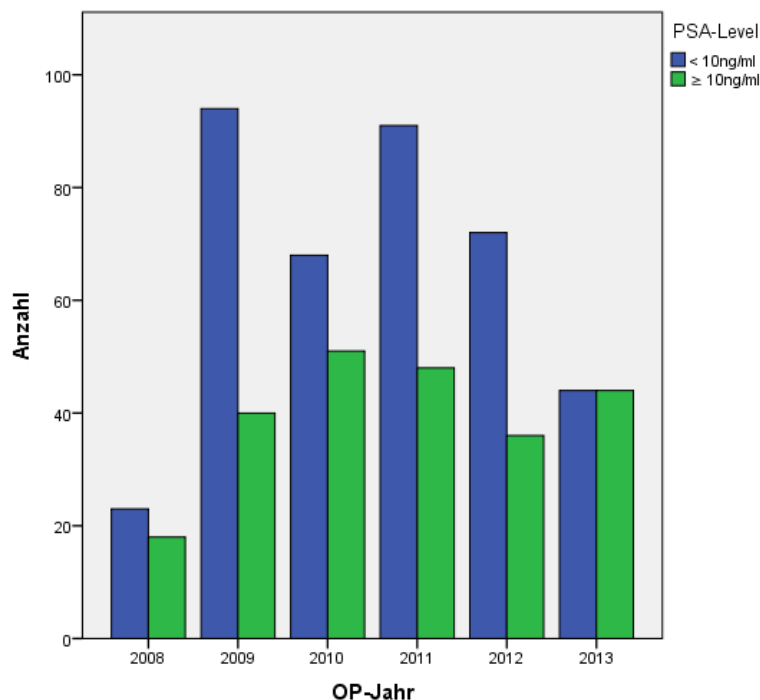
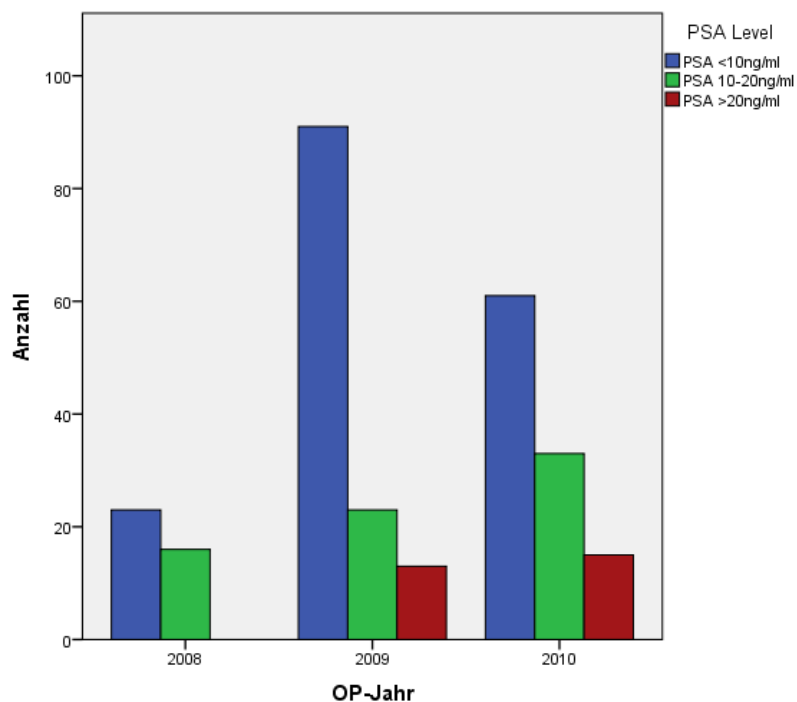


Abbildung 10: Verteilung des PSA-Niveaus über die OP Jahre (N=629)

Dabei hatten 37,7% (N=237) Patienten ein PSA-Level  $\geq$ 10 ng/ml und 62,3% (N=392) ein PSA Level < 10ng/ml.

#### 3.2.4.1. präoperativer PSA Wert des Subkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=274)

Bei 274 der 275 Patienten war der präoperative PSA-Wert bekannt. Der Median des PSA-Wertes der Patienten betrug 8,3 ng/ml mit einer Standardabweichung von 14,3 ng/ml und einer Range von 1,8 ng/ml bis 147,2 ng/ml.



**Abbildung 11: Verteilung des PSA-Niveaus über die OP Jahre (N=275)**

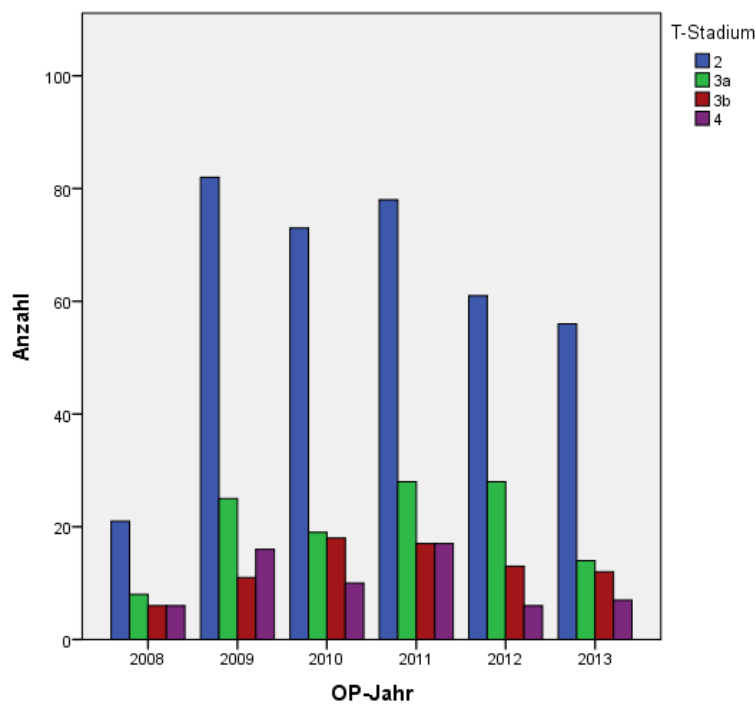
63,6% (N=175) der Patienten hatten einen PSA-Wert <10 ng/ml, 26,2% (N=72) einen PSA-Wert 10-20 ng/ml und 10,2% (N=28) einen PSA-Wert >20 ng/ml.

### 3.2.5. pT-Stadium

Das pathologische Tumorstadium (pT-Stadium) beschreibt die Ausdehnung des Tumors und ist für die Prognoseberatung und weitere Therapieplanung essentiell. Das pT-Stadium wurde vom befundenden Pathologen nach der UICC TNM- Klassifikation (5. Auflage, 2004) festgelegt. Dabei unterscheidet man die auf das Organ begrenzten Stadien pT1 und pT2 von den lokal fortgeschrittenen Stadien pT3 und pT4. In dieser Arbeit wurde wegen postoperativer unterschiedlicher, weiterer Therapieempfehlungen, das pT3 Stadium nochmals unterteilt. pT3a bedeutet, der Tumor infiltriert das periprostatische Fettgewebe, pT3b die Infiltration einer oder beider Samenblasen.

In der Untersuchung (N=632) hatten 371 Patienten (58,7%) einen pT2 Tumor und bilden damit die größte Gruppe. 122 (19,3%) Patienten hatten einen pT3a Tumor, 76 (12%) einen pT3b und 63 (10%) einen pT4 Tumor.

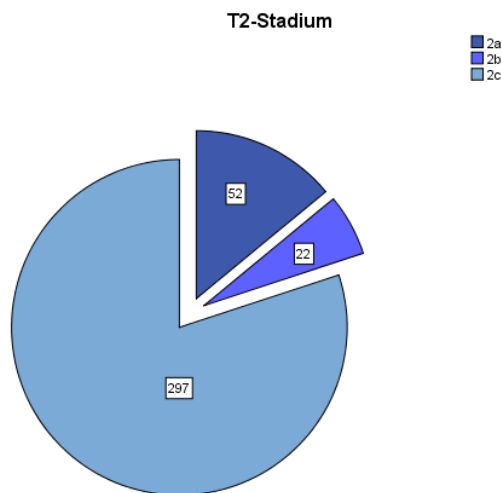




**Abbildung 12: Verteilung der pathologischen Tumorstadien über die OP-Jahre (N=632)**

Die meisten operativ versorgten Patienten hatten einen pT2 -Tumor. Das pT2-Stadium beschreibt das auf die Prostata beschränkte und damit lokalisiertes Karzinom. Dieses Stadium wird nochmal feiner unterteilt in pT2a, bei dem der Tumor maximal die Hälfte eines Lappens befällt, pT2b, das dadurch gekennzeichnet ist, dass der Tumor mehr als die Hälfte eines Prostatalappens befallen hat, schließlich pT2c, bei dem sich der Tumor in beiden Lappen findet.

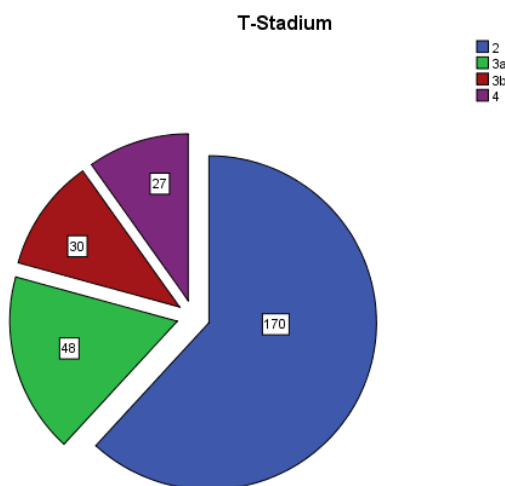
Die größte Gruppe mit 80,1% (N=297) der pT2-Patienten hatte einen pT2c Tumor, 14% einen pT2a und 5,9% einen pT2b.



**Abbildung 13: Aufteilung der pT2-Patienten in Untergruppen (N=371)**

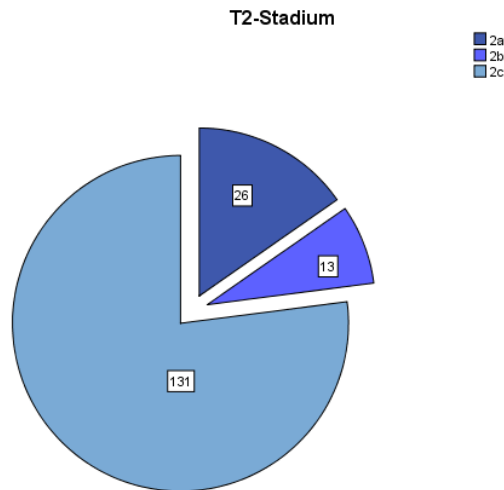
### **3.2.5.1. pT-Stadium des Subkollektivs aus den OP Jahren 2008-2010 (N=274)**

Bei den Patienten der OP Jahre 2008-2010 (N=275) hatten 61,8% (N=170) einen pT2-Tumor, 17,5% (N=48) einen pT3a, 10,9% (N=30) einen pT3b und 9,8% (N=27) einen pT4 Tumor.



**Abbildung 14: Aufteilung der pT-Stadien der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)**

Unterteilt man die Patienten mit einem lokalbegrenzten Tumor (pT2), so erhält man folgende Aufteilung:



**Abbildung 15: Aufteilung der pT2-Tumore in Unterstadien (N=170)**

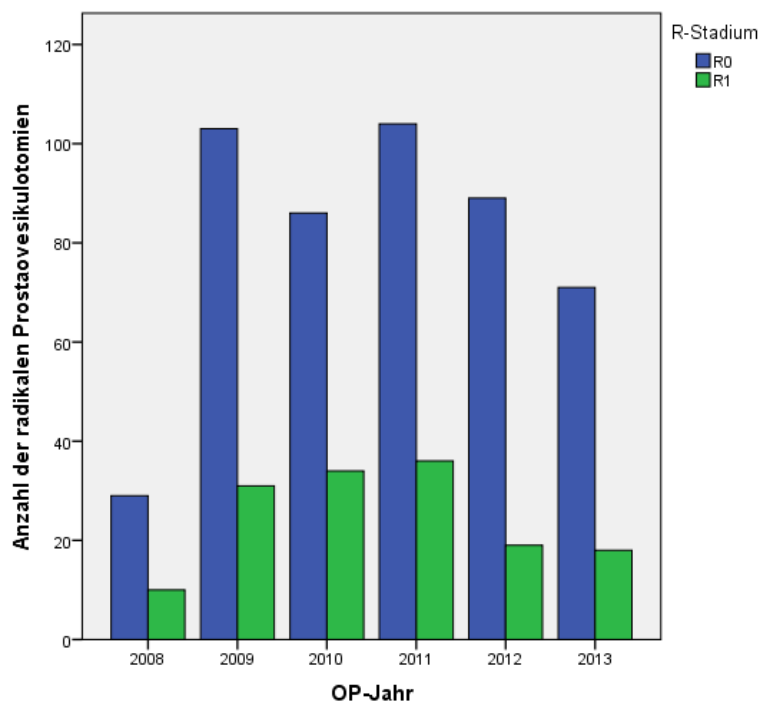
Die größte Gruppe mit 77,1% (N=131) der pT2-Patienten hatte einen pT2c Tumor, 15,3% (N=26) einen pT2a und 7,6% (N=13) einen pT2b.

### 3.2.6. R-Klassifikation

Die R-Klassifikation (R= residual tumor after treatment) wurde 1987 von der UICC festgelegt und beschreibt den Tumorstatus nach Behandlung.

- R0: Mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor;
- R1: Mikroskopischer Nachweis von Resttumor;
- R2: Makroskopischer Nachweis von Resttumor.

Die R-Klassifikation ist ein wichtiger prognostischer Faktor und direkt entscheidend für die adjuvante Therapieplanung.



**Abbildung 16: Verteilung des R-Status über die OP-Jahre (N=630)**

Von den 632 Patienten konnte bei 630 ein eindeutiger R-Status erhoben werden. Dabei hatten 76,5% (N=482) einen R0-Status und 23,5% (N=148) einen R1-Status.

### **3.2.6.1. R-Status der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)**

Von den 275 Patienten konnte bei 273 ein eindeutiger R-Status erhoben werden. Dabei hatten 76,2% (N=208) einen R0-Status und 23,8% (N=65) einen R1-Status.

Die R1-Patienten hatten folgende pathologischen Tumorstadien:

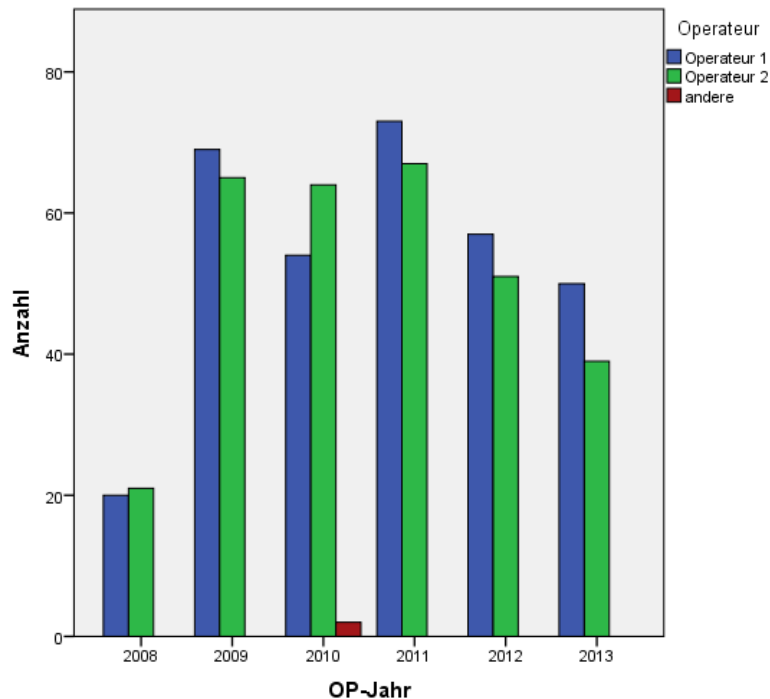
Pathologisches Tumorstadium	Anzahl der Patienten	Prozent
2	15/65	23,1%
3a	12/65	18,5%
3b	14/65	21,5%
4	24/65	36,9%

**Tabelle 5: pathologische Tumorstadien der R1-Patienten (N=65)**

Von den 65 Patienten mit einem R1-Status erhielten 7,7% (N=5) eine kombinierte (Hormon und Radiatio) adjuvante Therapie, 4,6% (N=3) nur eine adjuvante Hormontherapie, 12,3% (N=8) nur eine adjuvante Radiatio. Die Mehrzahl der Patienten mit 75,4% (N=49) erhielten keine adjuvante Therapie.

### 3.2.7. Operateure

Am zertifizierten Prostata-Zentrum in Memmingen werden die Patienten von zwei Operateuren operiert. Nur zwei RPEs wurden von einem anderen Operateur durchgeführt.



**Abbildung 17: Verteilung der Anzahl der durch einen Operateur durchgeführten Prostatovesikulektomien**

Im Schnitt operiert jeder Operateur pro Jahr 52,2 RPEs.

### 3.2.8. Lymphadenektomie

Vor jeder RPE wird aufgrund der bestehenden Risikofaktoren (Gleason-Score, PSA-Wert) festgelegt, ob eine Lymphadenektomie der regionären Lymphknoten leitliniengerecht indiziert ist.

Von den 632 Patienten erhielten 75% (N=474) eine Lymphadenektomie. Bei 25% (N=158) der Patienten wurde auf die Lymphadenektomie leitliniengerecht verzichtet.

### **3.2.8.1. Lymphadenektomie der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)**

Von den 275 Patienten erhielten 82,5% (N=227) eine Lymphadenektomie. Bei 17,5% (N=48) der Patienten wurde auf die Lymphadenektomie leitliniengerecht verzichtet.

### **3.2.9. Nerverhalt**

Der Nerverhalt ist im Bezug auf die Potenzerhaltung entscheidend. Andererseits muss vor jeder RPE eine Risikoabwägung hinsichtlich des Risikos für eine R1-Situation durchgeführt werden. Die Operation erfolgt dann entweder nerverhaltend (beidseitig, einseitig) oder es muss auf eine Nervschonung zugunsten der Radikalität der Operation (R0-Resektion) bewusst verzichtet werden. Eine intraoperative, vollständige Schnellschnitt-Untersuchung der Prostatagrenzflächen zu den neurovaskulären Bündeln (an einem DKG-Zentrum als Prostata-Kappenresektion realisiert) kann vom Pathologen am Prostatakarzinom-Zentrum in Memmingen nicht angeboten werden.

Von den 632 Patienten erhielten 41,5% (N=262) einen beidseitigen Nerverhalt, bei 17,9% (N=113) wurde der Nerv auf einer Seite erhalten. 40,7% (N=257) der Patienten wurden die Nerven komplett entfernt.

#### **3.2.9.1. Nerverhalt der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010**

Von den 275 Patienten erhielten 50,5 % (N=139) einen beidseitigen Nerverhalt, bei 19,6% (N=54) wurde der Nerv auf einer Seite erhalten. 29,8% (N=82) der Patienten wurden die Nerven komplett entfernt.

Die Patienten mit beidseitigem Nerverhalt hatten folgende pathologische T-Stadien:

<b>Pathologisches Tumorstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
2	98/139	70,5%
3a	20/139	14,4%
3b	9/139	6,5%
4	12/139	8,6%

**Tabelle 6: pathologisches Tumorstadium der Patienten mit beidseitigem Nerverhalt (N=139)**

Bei 35,2% (N=49) der Patienten mit beidseitigem Nerverhalt (N=139) kam es zu einer Unterschätzung des präoperativen Gleason-Scores. 64,7% (N=90) waren nicht von einer Unterschätzung des Gleason-Scores betroffen.

### 3.2.10. Risiko-Gruppen

Zur Einschätzung des Rezidivrisikos werden die Patienten anhand der Kombination aus pathologischem Tumorstadium, Gleason-Score und dem präoperativen PSA-Werts in drei Gruppen unterteilt (abgewandelt nach D'Amico et al) [13]:

- low risk: PSA  $\leq$  10ng/ml und Gleason-Score  $\leq$  6 und pT2a
- intermediate risk: PSA-Wert 10-20ng/ml oder Gleason-Score 7a/b oder pT2b
- high risk: PSA-Wert  $>$ 20ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder pT2c

Risikogruppe	Anzahl der Patienten	Prozent
low risk	27	7,3%
intermediate risk	17	4,6%
high risk	326	88,1%

Tabelle 7: Risikogruppeneinteilung der T2-Patienten (N=370)

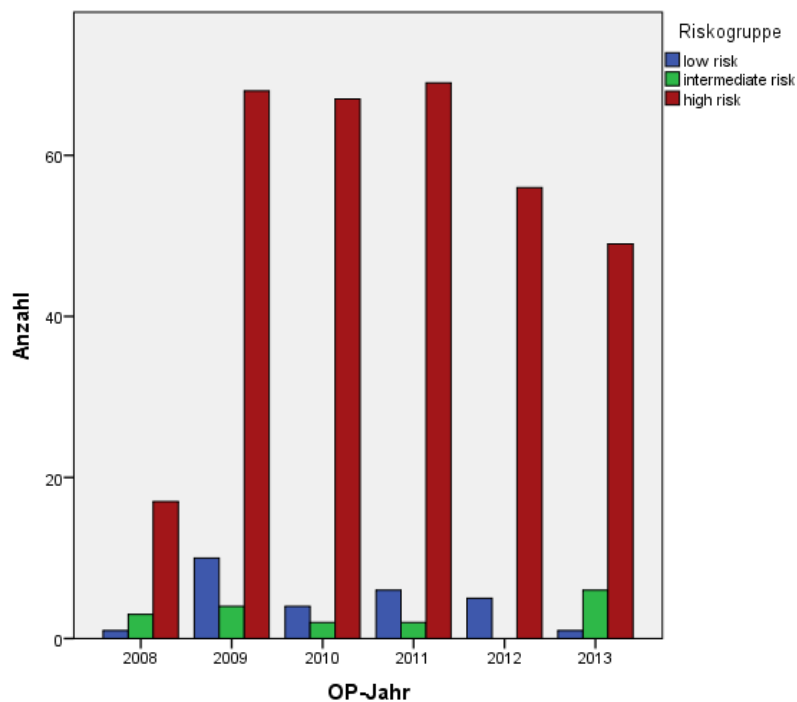


Abbildung 18: Verteilung der Risikogruppen über die OP Jahre (N=370)

#### 3.2.10.1. Einteilung der pT2- Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 in Risiko-Gruppen (N=170)

Risikogruppe	Anzahl der Patienten	Prozent
low risk	13	7,6%
intermediate risk	23	13,5%
high risk	134	78,8%

Tabelle 8: Einteilung der pT2 Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 in Risikogruppen (N=170)

### **3.3. Statistische Methoden**

Die Datenerhebung der Laborbefunde, des histopathologischen Befunds, der klinischen Untersuchung sowie der postoperative Verlauf finden routinemäßig am Zertifizierten Prostatazentrum statt. Mittels Fragebogen werden die Patienten und nachbehandelnden Urologen zum Langzeitverlauf befragt. Die so erfassten Daten werden in Excel eingetragen und im Rahmen dieser Arbeit mittels dem Statistikprogramm SPSS 24 für Windows (SPSS Inc. Chicago. IL, USA) ausgewertet, grafisch dargestellt und im Hinblick auf Aspekte der Versorgungsforschung untersucht.

Insgesamt wurden in den Jahren 2008-2013 632 Patienten einer RPE am Zertifizierten Prostatazentrum in Memmingen unterzogen. Aufgrund der statistischen Auswertung und der dafür notwendigen Vollständigkeit der Daten, werden vereinzelt Subkollektive gebildet.

Die deskriptiven Daten geben die absolute und relative Häufigkeit, den Mittelwert und gegebenenfalls den Median sowie die Standardabweichung an. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und des Log-Rank Tests wurde der Vergleich des BCR- freien - Überlebens grafisch dargestellt und überprüft. Durch Anfertigung von Kreuztabellen wurden mögliche Einflussfaktoren auf das BCR bivariat ermittelt und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft.

Mithilfe der Cox-Regression wurde anschließend untersucht, ob es unabhängige Einflussfaktoren auf ein BCR gibt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Biochemische Rezidiv-Rate der Patienten mit 5 Jahre Follow-up

Von August 2008 bis Ende 2010 wurden insgesamt 295 Männer einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen. Bis 2015 verstarben von diesen drei Patienten, ohne dass ein BCR bekannt war, ein Patient ist unbekannt verzogen und von 16 Patienten fehlten verwertbare Angaben zum postoperativen PSA-Verlauf. Somit lagen vollständige Daten von 275 Patienten für die Berechnungen vor.

Von den 275 Patienten erlitten 59 innerhalb von fünf Jahren ein BCR. Dies entspricht insgesamt einer BCR-Rate von 21,5%. 216 Patienten blieben BCR frei, dies entspricht 78,5%.

Die BCR verteilen sich wie folgt auf die Jahre:

	Häufigkeit	Prozent
BCR im ersten	13	22,0
BCR im zweiten	16	27,1
BCR im dritten	10	16,9
BCR im vierten	16	27,1
BCR im fünften	4	6,8
Gesamtsumme	59	100,0

Tabelle 9: Verteilung der BCR der Patienten aus den OP Jahren 2008-2010 (N=275)

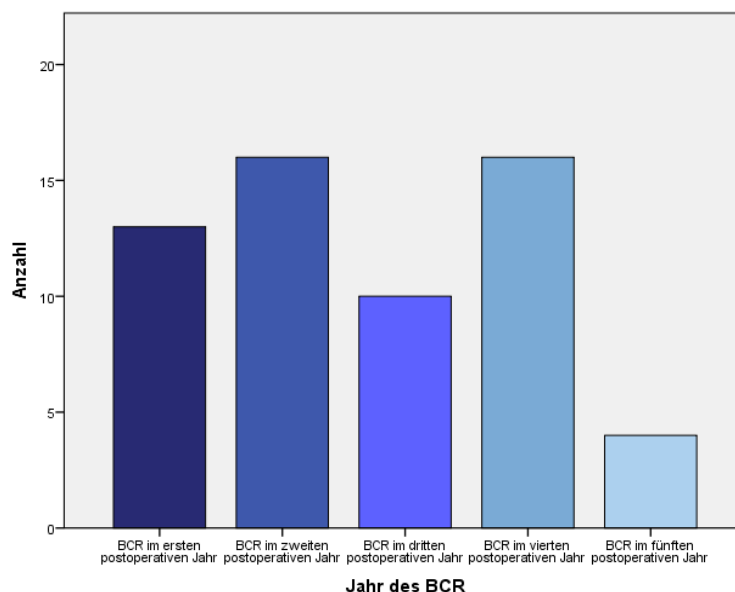


Abbildung 19: Verteilung der BCR über die Jahre (Patientenkollektiv 2008-2010 N=275)

#### 4.2.1. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums

Ein Risikofaktor für das Auftreten eines BCR ist das höhergradige pathologische Tumorstadium. Daher wurde der Einfluss des pathologischen Tumorstadiums auf das Auftreten eines BCRs untersucht. Dazu dienen die Daten von 275 Patienten aus den OP-Jahren 2008-2010.

pT	Anzahl Patienten	BCR		BCR 1.Jahr	BCR 2.Jahr	BCR 3.Jahr	BCR 4.Jahr	BCR 5.Jahr
2	170	23	13,5%	17,4%	21,7%	26,1%	30,4%	4,3%
3a	48	14	29,2%	21,4%	28,6%	14,3%	28,6%	7,1%
3b	30	16	53,2%	31,1%	31,1%	6,3%	18,8%	12,5%
4	27	6	22,2%	16,7%	33,3%	16,7%	33,3%	

Tabelle 10: Verteilung der BCR in den unterschiedlichen pT-Stadien (N=275)

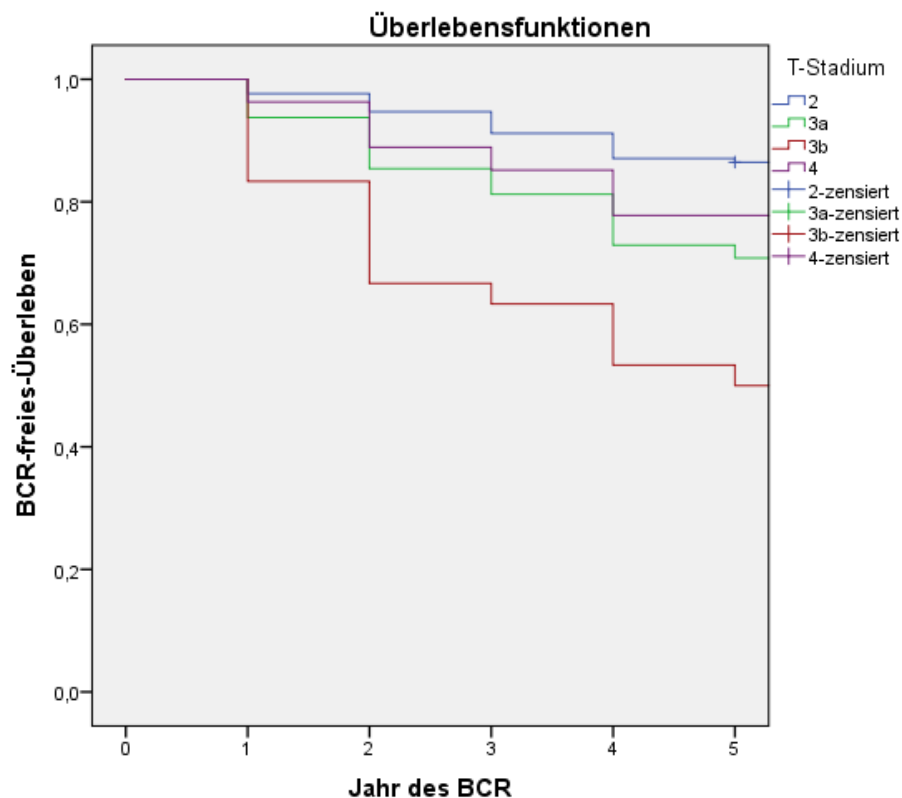


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit des pT-Stadiums

<b>Log-Rank</b>	<b>p-Wert</b>
Über alle pT-Stadien	<0,001
pT2 vs pT3a	0,009
pT2 vs pT3b	<0,001
pT2 vs pT4	0,226
pT3a vs pT3b	0,027
pT3a vs pT4	0,520
pT3b vs pT4	0,016

**Tabelle 11: Ergebnisse des Log-Rank-Tests des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der pT-Stadien**

Um dies statistisch zu verifizieren wurde der Log-Rank-Test angewandt. Über die verschiedenen pT-Stadien zeigte der Test auf Gleichheit der BCR-freien-Verteilung mit einem p-Wert von  $< 0,001$  ein statistisch signifikantes Ergebnis. Untersucht man den Vergleich zwischen einzelnen pT-Stadien so fällt ein statistisch signifikantes ( $p < 0,05$ ) Ergebnis bei pT2 vs pT3a, pT2 vs pT3b, pT3a vs pT3b und pT3b vs pT4 auf.

Von den 27 Patienten mit einem pT4 Tumor erhielten acht Patienten eine adjuvante Therapie (vier eine reine Radiatio, drei eine reine Hormontherapie und einer eine Kombination aus Radiatio und Hormontherapie). Die BCR-Patienten hatten alle einen R1 Status. Drei hatten keine Therapie erhalten, zwei eine Radiatio und ein Patient eine Hormontherapie.

Die größte Gruppe (N=170) der Patienten ist die mit einem lokalisierten Prostatakarzinom (pT2-Stadium). Diese Gruppe wurde dann separat in den Untergruppen (pT2a, pT2b, pT2c) untersucht.

Dabei hatten 26 Patienten der pT2 Patienten (N=170) einen pT2a-Tumor, von diesen innerhalb von fünf Jahren keiner ein BCR erlitt. Bei 13 Patienten wurde ein pT2b-Tumor diagnostiziert, hiervon erlitten drei Patienten (23,1%) ein BCR innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre. Die größte Gruppe bilden die Patienten mit einem pT2c-Tumor N=131. Von diesen erlitten 20 (15,3%) ein BCR innerhalb von fünf Jahren.

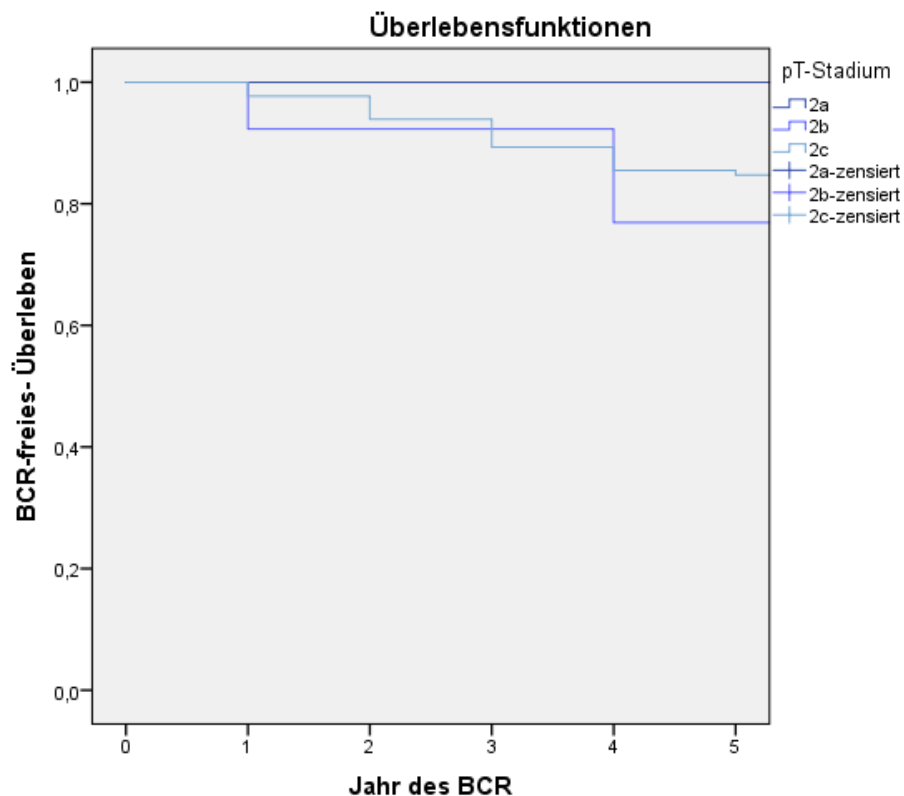


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit des lokalisierten T-Stadiums (N=170)

#### 4.2.2. R1-Status bei Patienten mit einem pT2-Tumor

Die Deutsche Krebsgesellschaft gibt eine Sollvorgabe der R1-Resektionen bei Patienten mit einem pT2 Tumor von <10% an.

In der untenstehenden Tabelle sind die R1-Raten aus den OP-Jahren 2008-2013 aufgeführt. Fast man den Zeitraum 2008-2010 zusammen erhält man eine R1-Rate von 8,9%.

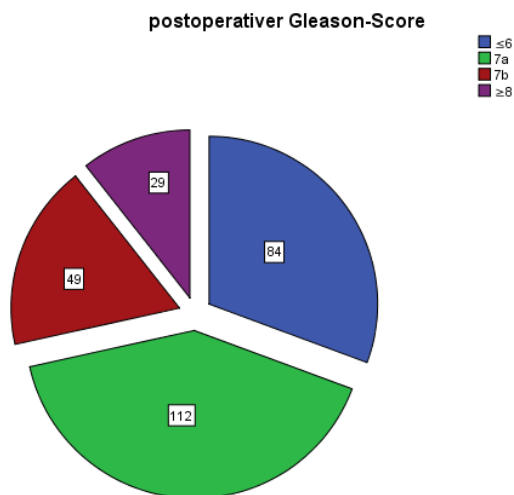
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>pT2</b>	21	80	69	78	45	50
pT2a	4	16	6	11	4	6
pT2b	2	5	6	6	0	2
pT2c	15	59	57	61	41	42
<b>R1-Rate</b>	<b>4,8%</b>	<b>8,8%</b>	<b>10,1%</b>	<b>5,1%</b>	<b>8,9%</b>	<b>8,0%</b>

Tabelle 12: R1- Rate der Patienten mit einem pT2 Tumor

#### 4.2.3. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Änderung des Gleason-Scores

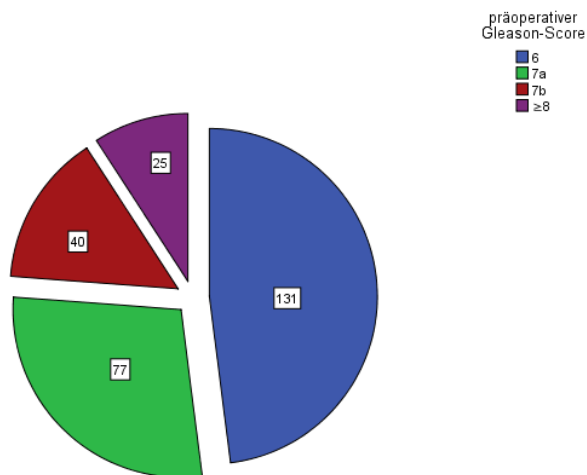
Bei 274 Patienten konnte der postoperative Gleason-Score im Prostatektomiepräparat bestimmt werden. Bei einem Patienten war dies aufgrund einer neoadjuvanten Hormontherapie nicht möglich.

Es ergibt sich eine Verteilung wie folgt:



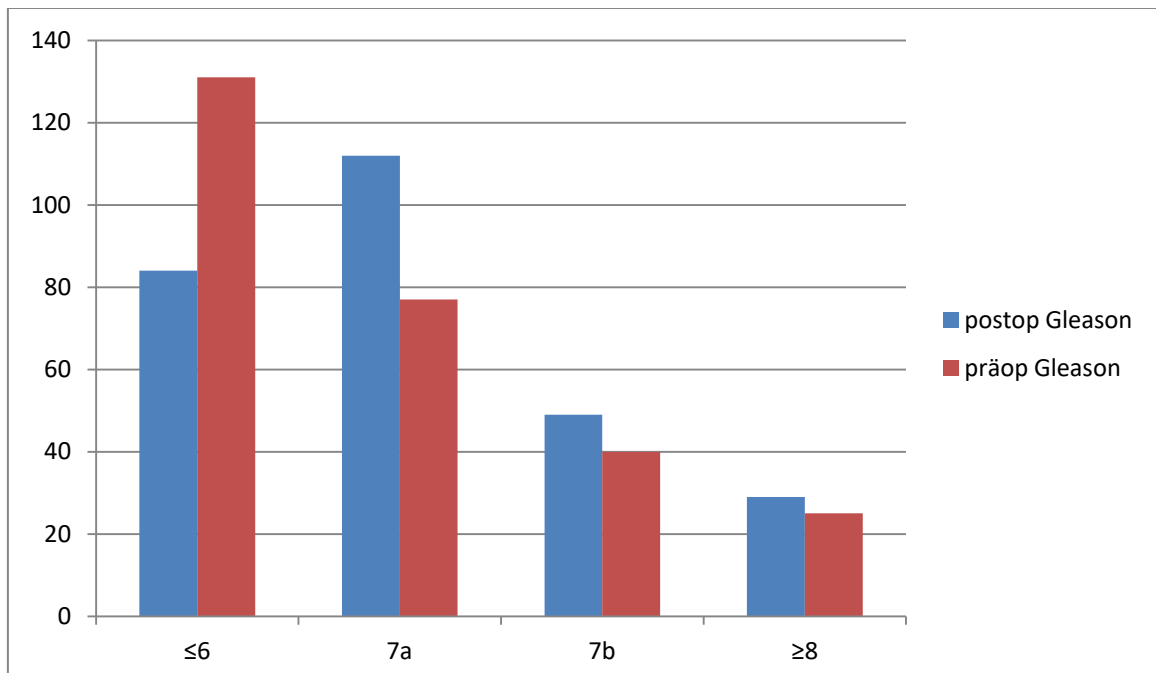
**Abbildung 22: Anzahl der Patienten mit jeweiligen postoperativen Gleason-Score (N=274)**

Der präoperative Gleason-Score wird aus dem bei der Stanzbiopsie gewonnenen Material bestimmt. Dies erfolgt meist ambulant, auch von niedergelassenen Urologen und deren Pathologen. Es lag bei 273 Patienten der präoperativen Gleason-Scores vor, der sich wie folgt verteilt:



**Abbildung 23: Anzahl der Patienten mit jeweiligen präoperativen Gleason-Score (N=273)**

Es fällt auf, dass im präoperativen Gleason-Score, deutlich mehr Patienten einen Gleason-Score 6 (N=131) haben als im postoperativen Gleason-Score (N=84). Das Upgrading stanziobiotischer Bewertung am entnommenen Organpräparat wird hierdurch deutlich.



**Abbildung 24: Gleason-Score aus der Stanze (präop) und dem Prostatektomiepräparat (postop) (N=272)**

Bei 272 lag sowohl der prä- als auch der postoperative Gleason-Score vor. Untersucht man nun, ob es bei diesen Patienten zu einem Upgrading des Gleason-Scores (präoperativer Gleason-Score < postoperativer Gleason-Score) kommt, stellt man fest, dass bei 91 der 272 Patienten ein Upgrading vorliegt. Dies entspricht 33%. Von diesen 91 Patienten erleiden 24 Patienten (26%) ein BCR. Untersucht man dies nun statistisch mittels Log-Rank Test ( $p=0,131$ ) und Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur bei Fallzahl 20-60 ( $p=0,094$ ), zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Dennoch lässt sich ein Trend ( $p=0,094$ ) beobachten.

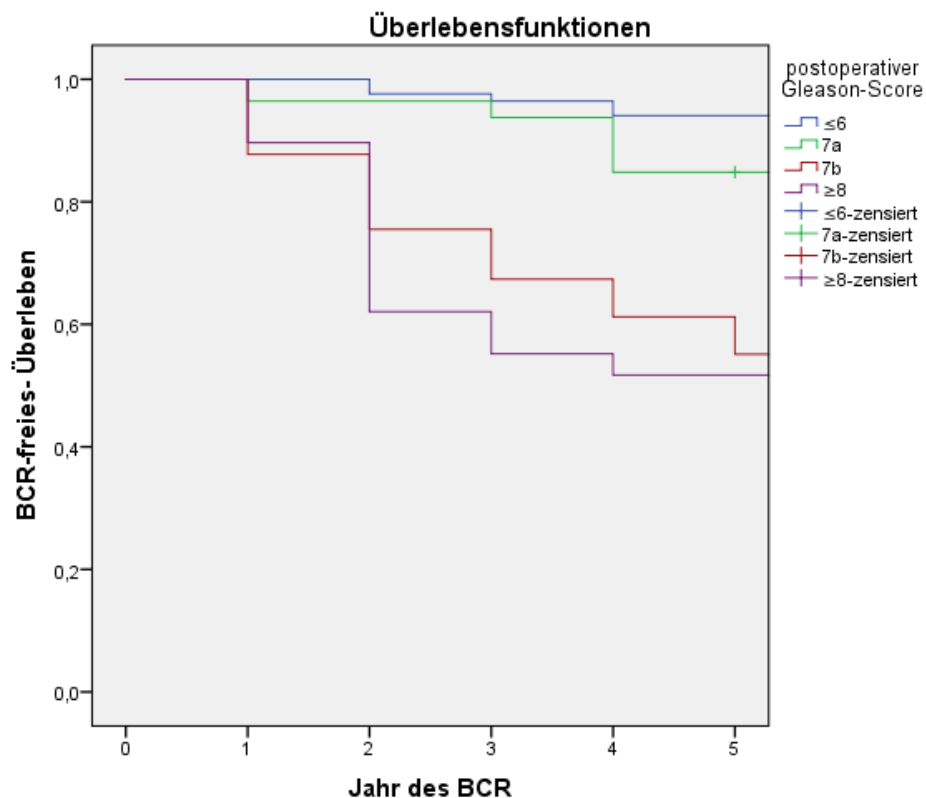
#### 4.2.4. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Gleason-Scores

Da neben dem T-Stadium einer der Haupteinflussfaktoren auf das Vorkommen eines BCR der Gleason-Score ist, wurde auch hier das Rezidiv-Verhalten in Abhängigkeit zum Gleason-Score betrachtet. Hierzu dienten die Daten von 274 Patienten.

<b>Gleason-Score</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>BCR</b>		<b>BCR 1.Jahr</b>	<b>BCR 2.Jahr</b>	<b>BCR 3.Jahr</b>	<b>BCR 4.Jahr</b>	<b>BCR 5.Jahr</b>
≤6	84	5	6,0%	0,0%	40,0%	20,0%	40,0%	0,0%
7a	112	17	15,2%	23,5%	0,0%	17,6%	58,8%	0,0%
7b	49	23	46,9%	26,1%	26,1%	17,4%	13,0%	17,4%
≥8	29	14	48,2%	21,4%	57,1%	14,3%	7,1%	0,0%

**Tabelle 13: Verteilung der BCR bei den unterschiedlichen Gleason-Scores (N=274)**

Hier zeigt sich eine prozentuale Zunahme der BCRs bei steigendem Gleason-Score.



**Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des postoperativen Gleason-Score (N=274)**

Die Kurven verlaufen erwartungsgemäß. Die schlechter differenzierten Tumore zeigen ein geringeres BCR-freies-Überleben als die besser differenzierten.

Die Unterschiede zwischen dem BCR-freie-Überleben wurden mittels des Log-Rank-Tests getestet.

Log-Rank	p-Wert
Über alle Gleason	<0,001
≤6 vs 7a	0,046
≤6 vs 7b	<0,001
≤6 vs ≥8	<0,001
7a vs 7b	<0,001
7a vs ≥8	0,472
7b vs ≥8	0,783

**Tabelle 14 : Ergebnisse des Log-Rank-Tests des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des Gleason-Scores**

Hier unterscheiden sich der Gleason ≤6 vs 7a ( $p=0,046$ ), Gleason ≤6 vs 7b ( $p<0,001$ ), ≤6 vs ≥8 ( $p<0,001$ ) sowie 7a vs 7b ( $p<0,001$ ) statistisch signifikant.



4.2.5. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Levels

Auch die Höhe des präoperativ bestimmten PSA-Werts gilt als Risikofaktor für das Auftreten eines BCRs. Der Median des PSA-Wertes im untersuchten Kollektiv (N=275) liegt bei 8,25 ng/ml, der geringste gemessene PSA-Wert lag bei 1,80 ng/ml und der höchste Wert wurde mit 147,20 ng/ml gemessen.

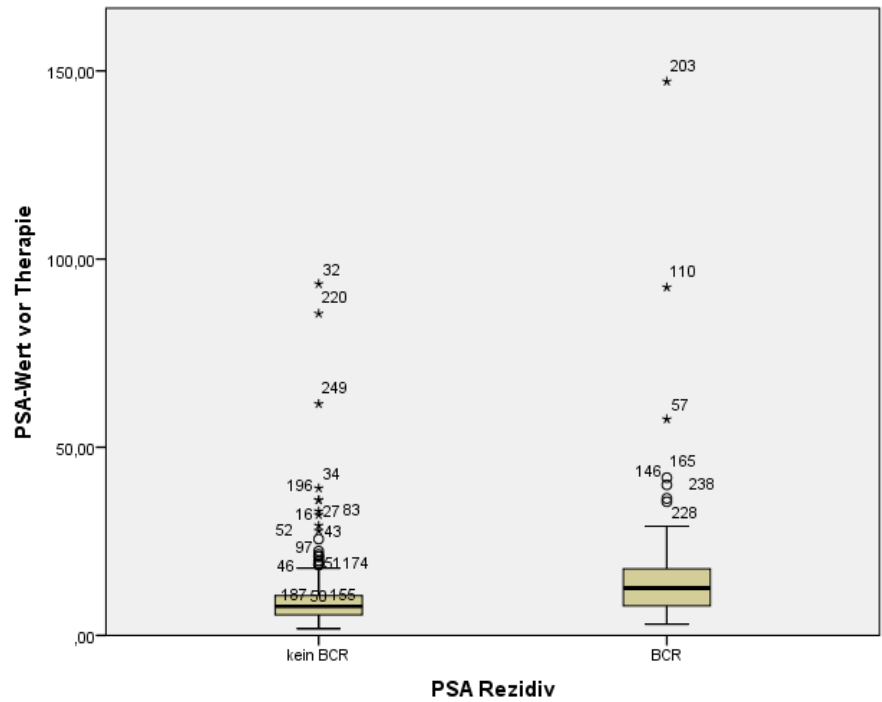


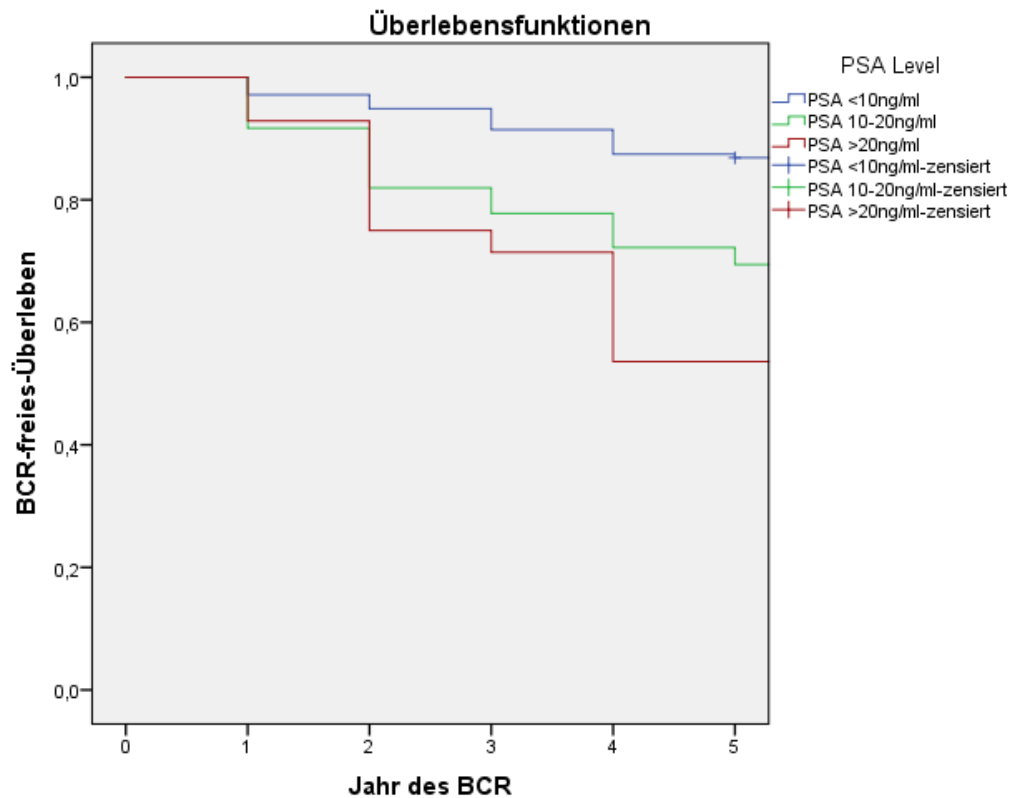
Abbildung 26:Box-Plot des PSA-Wertes der Gruppen BCR und kein BCR

Zur Risikostratifizierung werden die Patienten anhand ihres präoperativen PSA-Werts in drei Gruppen eingeteilt.

PSA Level	Gesamtzahl	Anzahl der BCRs	Kein BCR	
			N	Prozent
PSA <10 ng/ml	175	23	152	86,9%
PSA 10-20 ng/ml	72	23	49	68,1%
PSA >20 ng/ml	28	13	15	53,6%
Gesamt	275	56	219	79,6%

Tabelle 15: Einteilung der Patienten in drei Gruppen anhand des präoperativen PSA-Wertes

Die größte Gruppe ist die mit einem PSA-Wert <10ng/ml. Diese Patienten haben auch den besten Verlauf des BCR-freien-Überlebens.

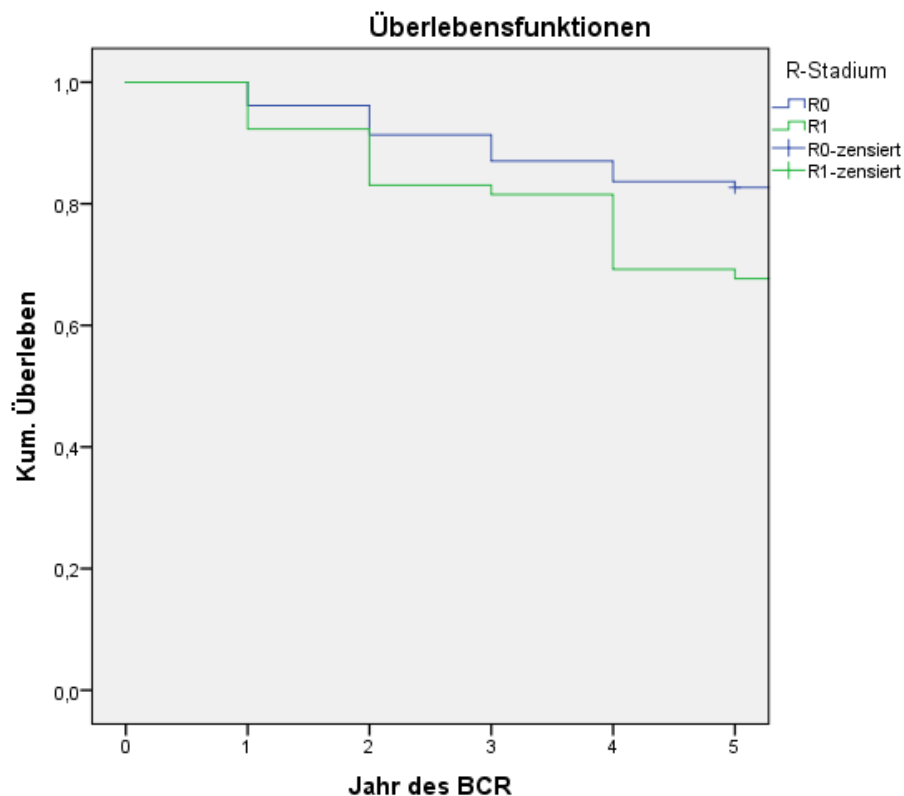


**Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Levels (N=275)**

Bei der Prüfung auf Gleichheit der BCR-freien-Überlebensverteilung ergibt sich im Log-Rank-Test mit einem  $p < 0,001$  ein statistisch signifikantes Ergebnis.

#### **4.2.6. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des R-Status**

Von den 273 untersuchten Patienten wurde bei 208 Patienten (76,2%) der Tumor im Gesunden entfernt (R0), von diesen erlitten 37 ein BCR (17,8%). Bei 65 Patienten (23,8%) gelang dies nicht (R1). Von den Patienten mit R1 erlitten 21 Patienten ein BCR (32,3%).

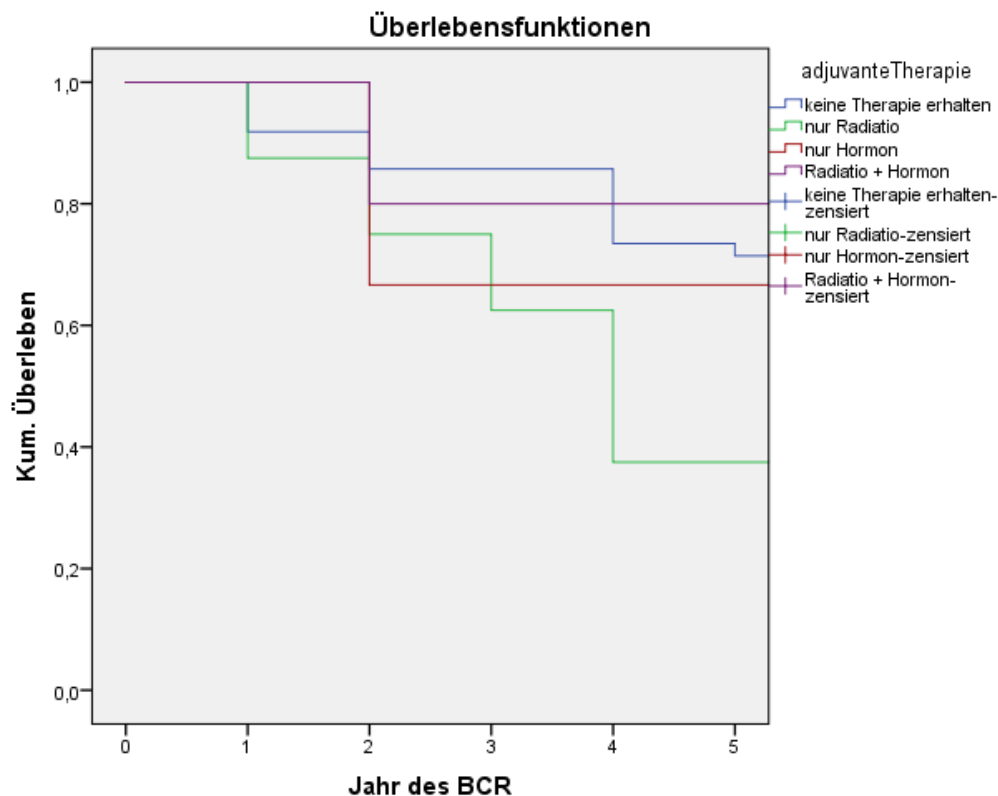


**Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des R-Status (N=273)**

Somit war die BCR-Rate bei den R1-Patienten höher als bei den R0 Patienten. Dies lässt sich wiederum mit dem Log-Rank-Test  $p = 0,013$  bekräftigen.

Von den 65 Patienten mit R1-Status erhielten fünf eine kombinierte Therapie (Hormon und Radiatio). Von diesen erlitt einer (20%) ein BCR. Drei Patienten erhielten nur eine Hormontherapie, davon bekam ein Patient (33,3%) ein BCR. Acht Patienten erhielten nur eine Radiatio, davon erlitten 5 (62,5%) Patienten ein Rezidiv.

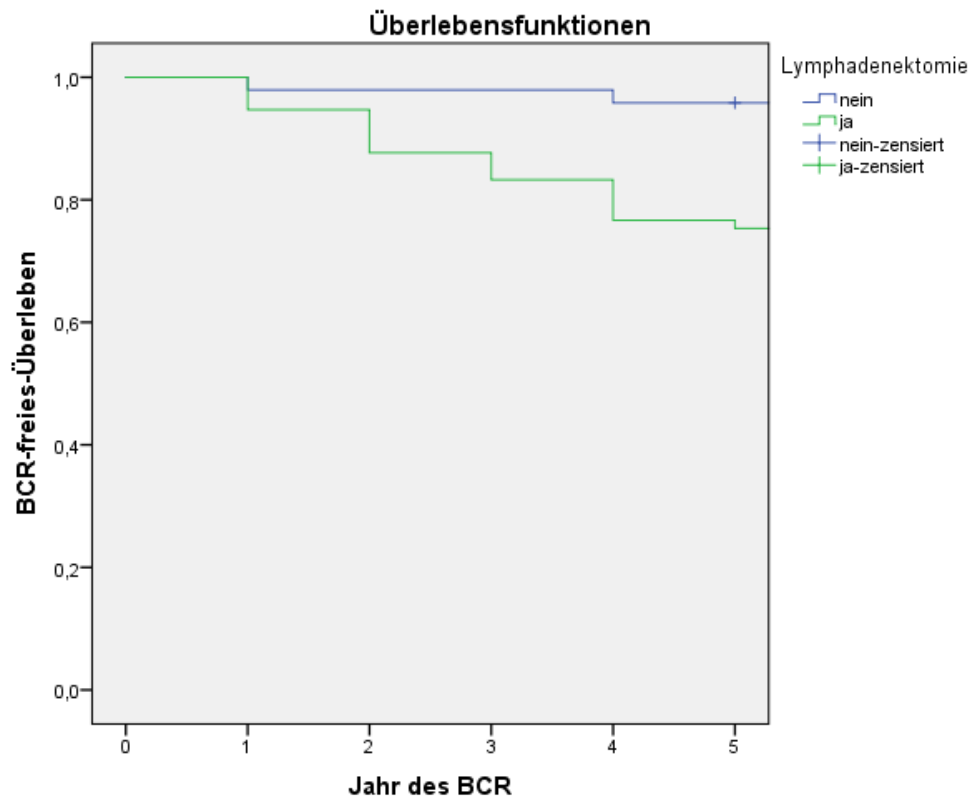
49 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie, davon erlitten 14 (28,6%) Patienten ein BCR. Der Log-Rank-Test ist mit einem p-Wert von 0,229 nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des Therapieerhalts der R1-Patienten (N=65)**

#### **4.2.7. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Durchführung einer Lymphadenektomie**

Von den 275 Patienten wurde bei 48 Patienten leitliniengerecht keine Lymphadenektomie indiziert, von diesen erlitten nur zwei (4,2%) Patienten ein BCR. Bei 227 Patienten wurde auf Grund präoperativ höherer Metastasenwahrscheinlichkeit eine Lymphadenektomie durchgeführt, von diesen erlitten 57 (25,1%) ein BCR.



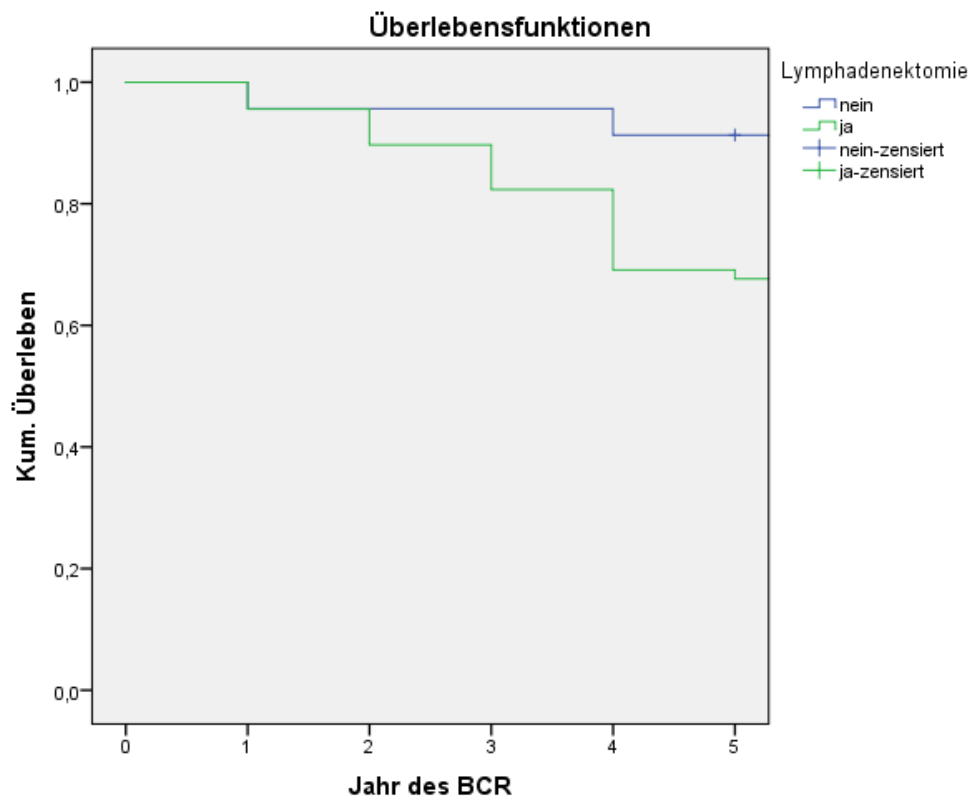
**Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Lymphadenektomie (N=275)**

Der Log-Rank-Test ist mit einem p-Wert von 0,002 statistisch signifikant.

Von den 91 Patienten bei denen es postoperativ zu einem Gleason-Upgrading kam, erhielten 23 Patienten auf Grund präoperativ gering eingeschätzter Metastasenwahrscheinlichkeit keine Lymphadenektomie, von diesen erlitten 2 (8,7%) Patienten ein BCR.

68 Patienten erhielten eine Lymphadenektomie, von diesen erlitten dennoch 22 (32,4%) ein BCR.

Der Log-Rank-Test ist mit einem p-Wert von 0,033 statistisch signifikant.



**Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Lymphadenektomie der Patienten mit Gleason-Unterschätzung (N=91)**

Von den 91 Patienten hatten 56% (N=51) ein PSA-Wert unter 10 ng/ml und 44% (N=40) ein PSA-Wert größer gleich 10 ng/ml.

Bei den 68 Patienten, die eine Lymphadenektomie erhalten haben, hatten 42,6% (N=29) einen PSA-Wert kleiner als 10 ng/ml. 57,4% (N=39) einen PSA-Wert größer gleich 10 ng/ml.

#### 4.2.8. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des N-Status

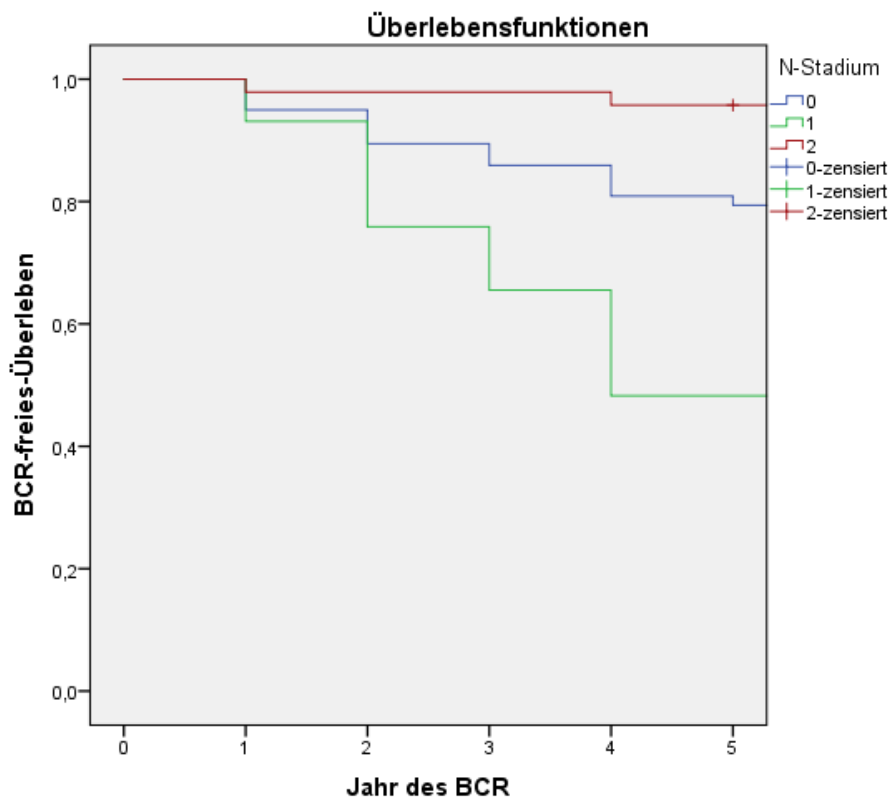


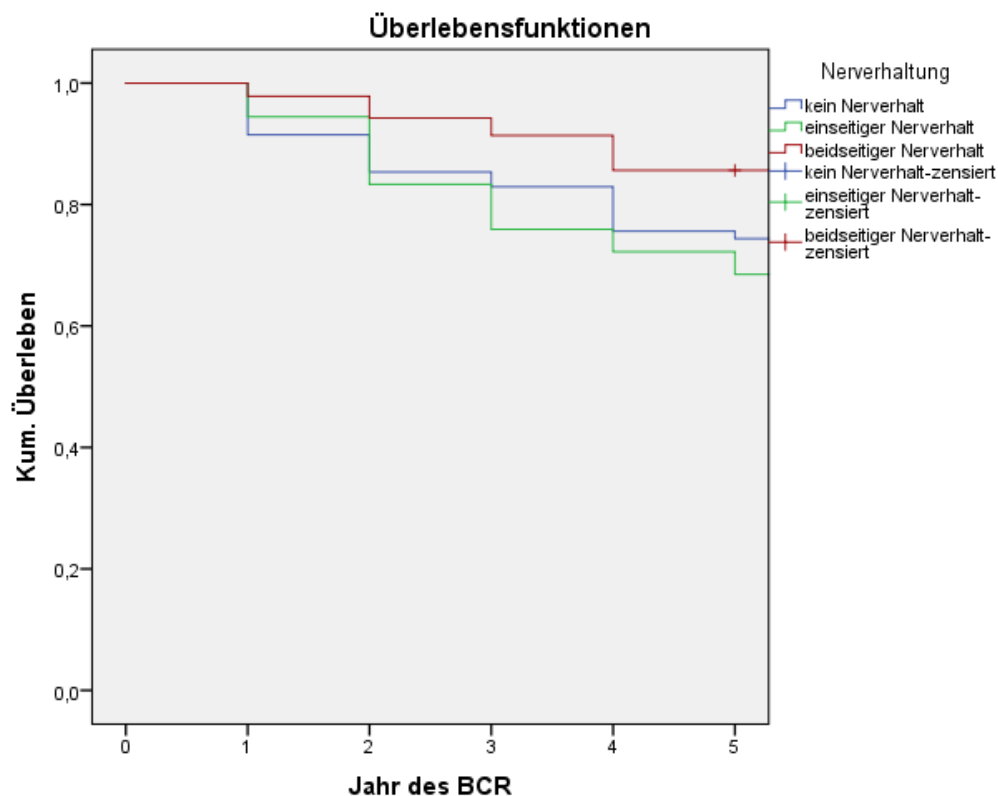
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit des N-Status (N=228)

Bei 228 der 275 Patienten konnte ein eindeutiger N-Status erhoben werden, da bei 47 Patienten die Lymphknoten nicht entfernt wurden. 29/228 Patienten hatten einen Lymphknotenbefall, von diesen erlitten 15 (51,7%) ein BCR: Bei 199/228 Patienten waren die Lymphknoten histopathologisch unauffällig, von diesen erlitten 42 (21,1%) ein BCR.

Der Log Rank Test war mit einem p-Wert  $<0,001$  statistisch signifikant.

#### 4.2.9. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit der Nerverhaltung

Von den 275 Patienten wurde bei 139 Patienten ein beidseitiger Nerverhalt durchgeführt, von diesen erlitten 20 (14,4%) ein BCR. Bei 54 Patienten konnte ein einseitiger Nerverhalt durchgeführt werden, von diesen erlitten 18 (36%) ein BCR. Bei 82 Patienten konnte kein Nerverhalt durchgeführt werden, von diesen erlitten 21 (25,6%) ein BCR;



**Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve des BCR freien Überlebens in Abhängigkeit der Nervschonung**

Der Log-Rank-Test ist mit einem p-Wert von 0,007 statistisch signifikant.

139 Patienten erhielten einen beidseitigen Nerverhalt. Von diesen waren 49 Patienten von einer Unterschätzung des Gleason-Scores betroffen. In dieser Gruppe lag die Rezidivrate bei 22,4%. In der Vergleichsgruppe, bei der es zu keiner Unterschätzung kam (N=90) lag sie bei 10% (N=9).

Der Log-Rank-Test zwischen diesen Gruppen war mit einem p-Wert von 0,052 statistisch nicht signifikant.

#### **4.2.10. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Risiko-Levels bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (T2)**

Die Untersuchung umfasst 170 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom. Diese wurden anhand ihres klinischen Tumorstadiums, des PSA-Levels und des Gleason-Scores in Risikogruppen eingeteilt.

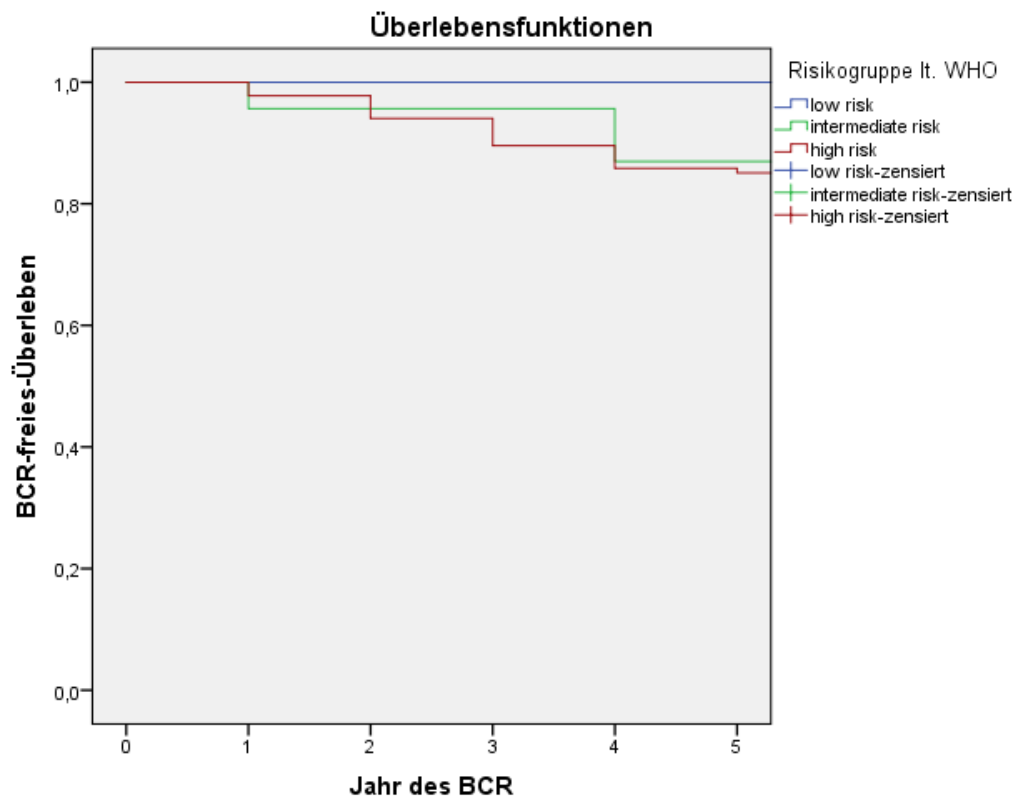
Die Patienten verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen:



### Risikogruppen des lokalisierten Prostatakarzinoms

Risikogruppe	Gesamtzahl	Anzahl der BCRs	Kein BCR	
			N	Prozent
low risk	13	0	13	100,0%
intermediate risk	23	3	20	87,0%
high risk	134	20	114	85,1%
Gesamt	170	23	147	86,5%

**Tabelle 16: Einteilung der Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom in Risikogruppen (abgewandelt nach d'Amico)**



**Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe (N=170)**

Der überaus größte Teil der Patienten wurde in die High-Risk-Gruppe eingeteilt. Die BCR-Freien-Überlebenskurven verlaufen erwartungsgemäß. Es lässt sich mittels Log-Rank-Test ( $p=0,341$ ) kein unmittelbarer Nachteil der High-Risk-Patienten im BCR-freien-Überleben ermitteln.

Von den 134 Patienten erhielt ein Patient eine adjuvante Hormon-Therapie.

#### 4.2.11. Biochemische Rezidive in Abhängigkeit des Operateurs

Die radikalen Prostatovesikulektomien werden nur von zwei Operateuren durchgeführt. Jeder führt im Schnitt 52,5 radikale Prostatovesikulektomien pro Jahr durch.

Von den 275 Patienten wurden 134 von Operateur 1 und 139 von Operateur 2 operiert. Zwei Patienten wurden von einem anderen Operateur operiert.

Von den 134 Patienten des Operateur 1 erlitten 31 ein BCR, dies entspricht einer BCR Rate von 23,1%. Beim Operateur 2 erlitten von den 139 Patienten 27 ein BCR, dies entspricht einer BCR Rate von 19,4%.

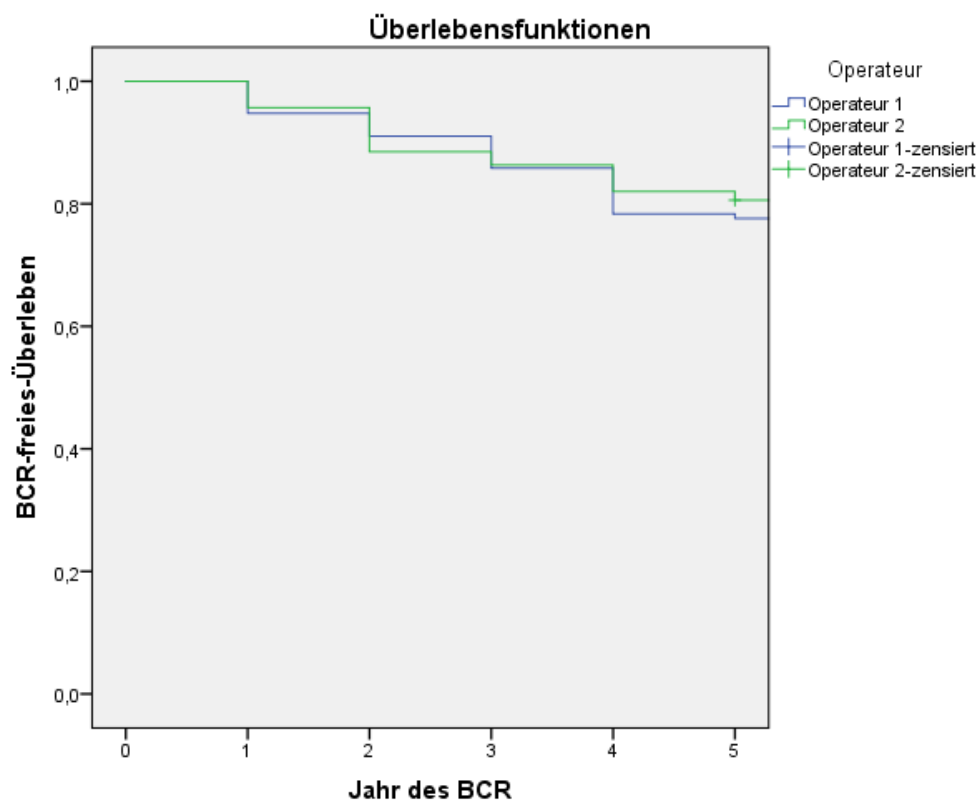


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien-Überlebens in Abhängigkeit zum Operateur

Der Log Rank Test war mit einem p-Wert 0,407 nicht statistisch signifikant.

#### 4.3 Cox-Regression

Mit der Cox-Regression lässt sich der Einfluss eines unabhängigen Faktors (z.B. T-Stadium) auf die Dauer bis zum Eintreten eines Ereignis (z.B. BCR) schätzen.

Die Cox-Regression wurde mit zehn Faktoren durchgeführt, mit folgendem Ergebnis.

	Memmingen (N=275)
<b>BCR-Definition:</b>	>0,2ng/ml
	<b>Mittelwert (Median, Range)</b>
<b>Alter</b>	64 (65; 44-76)
<b>PSA-Level</b>	11,9 (8,3; 1,8-147,2) ng/ml
	<b>N (N in%)</b>
<b>pT-Stadium</b>	
T2	170 (61,8)
T3a	48 (17,5)
T3b	30 (10,9)
T4	27 (9,8)
<b>N-Stadium</b>	
N0	198 (72)
N1	29 (10,5)
Nx	48 (17,5)
<b>Gleason-Score</b>	
≤ 6	131 (48)
7a	77 (28,2)
7b	40 (14,7)
≥ 8	25 (9,2)
<b>R-Status</b>	
R0	208 (76,2)
R1	65 (23,8)

**Tabelle 17: deskriptive Daten des Patientenkollektivs, mit dem die Cox-Regression berechnet wurde**

	<b>multivariabel</b>
	HR (95%KI), P-Wert
<b>Alter</b>	1,027 (0,983-1,073), 0,235
<b>PSA-Level</b>	1,332 (0,880-2,017), 0,176
<b>pT-Stadium</b>	0,393
T3a vs T2	1,341 (0,653-2,753), 0,424
T3b vs T2	1,655 (0,734-3,732), 0,225
T4 vs T2	0,800 (0,265-2,415), 0,692
<b>N-Stadium</b>	0,461
N1 vs N0	1,187 (0,574-2,457), 0,644
Nx vs N0	0,418 (0,096-1,823), 0,246
<b>Gleason-Score</b>	0,001
7a vs ≤ 6	1,947 (0,699-5,421), 0,202
7b vs ≤ 6	4,982 (1,706-14,551), 0,003
≥ 8 vs ≤ 6	6,242 (2,105-18,504), 0,001
<b>R-Status</b>	1,015 (0,500-2,063), 0,967

**Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regression**

## 5 Diskussion

Als Beitrag zur Versorgungsforschung wird in dieser Arbeit die Versorgungssituation von Prostatakrebspatienten am 29. von der DKG- zertifizierten Prostatazentrum in Memmingen abgebildet. Anders als bei klinisch kontrollierten Studien, die meist an großen Zentren oder multizentrisch durchgeführt werden, soll so die „Alltägliche Versorgung der Patienten“ untersucht werden. Dazu wurden die routinemäßig erhobenen Daten der Patienten mit RPE am Zertifizierten Prostatazentrum in Memmingen hinsichtlich der Versorgungsqualität und Versorgungsrealität untersucht. Es flossen alle Daten von den Patienten ein, die sich von 08/2008 bis 12/2013 am Zentrum einer RPE unterzogen (N=632) haben. Zur Analyse der Ergebnisqualität wurde ein Subkollektiv von Patienten mit fünf-jährigem Follow-up gebildet (N=275).

### 5.1. BCR-Rate

Die in der vorliegenden Untersuchung berechnete Biochemische-Rezidiv-Rate beträgt 20,5% (2008), 17,3% (2009), 26,6% (2010) und für alle Patienten am Zentrum in Memmingen mit einem 5-jährigen-Follow-up 21,4%. Hiermit sind die Biochemischen-Rezidiv-Raten aus Memmingen, mit den durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) in ihrem Jahresbericht 2015 veröffentlichten BCR-Raten von 20,3% (2008) und 18,8% (2009), vergleichbar [14].

Im Vergleich zu den Daten aus einem High-Volume-Center (>2000 RPE/Jahr), die eine BCR-Rate von 31,6% feststellten [15], würde das Zentrum in Memmingen gut abschneiden. Allerdings muss bei diesem Vergleich die unterschiedliche BCR-Definition beachtet werden. In der vorliegenden Arbeit, wurde das BCR wie in der S3-Leitlinie [4] empfohlen, mit >0,2ng/ml definiert. In der Veröffentlichung von Isbarn wurde das BCR mit >0,1ng/ml definiert.

In der Arbeit von Ozden wird die BCR-Rate mit 16,1% angegeben [16]. In der Veröffentlichung von Busch wurde eine BCR-Rate von 16,1% berechnet [17]. Somit lässt sich festhalten, dass die BCR-Rate in Memmingen der in anderen Studien veröffentlichten BCR-Rate sehr nahe kommt.

## 5.2. Patientenkollektiv

Wie aus der Tabelle 21 hervorgeht, sind die Patienten in Memmingen zwei Jahre älter als in den Studienpopulationen der Arbeiten aus Hamburg, Ankara und Berlin. Eine Erklärung dafür könnte das überwiegend ländliche Einzugsgebiet des Krankenhauses Memmingen und dadurch ein älteres Patientenkontingent (Durchschnittsalter der Bevölkerung in Memmingen 44,1 Jahre [18]) sein. Das Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung in Berlin liegt bei 42,7 Jahren [19], in Hamburg bei 42,3 Jahren [20] und in Bayern bei 43,6 Jahren [21].

Patienten, denen als kurative Therapie eine RPE angeboten wird, sollten noch eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben [4].

Die Durchschnittliche Lebenserwartung für Männer in Deutschland bei Geburt beträgt 78,13 Jahre. In Bayern liegt diese bei 78,31 Jahren, in Hamburg bei 77,63 Jahren und in Berlin bei 77,60 Jahren [22].

	Memmingen (N=275)	Hamburg (N=436)[15]		Ankara (N=305)[16]		Berlin (N=1845)[17]
<b>BCR-Definition</b>	>0,2ng/ml	>0,1ng/ml		>0,2ng/ml		>0,2ng/ml
	<b>Mittelwert (Median, Range)</b>	<b>Mittelwert (Median, Range)</b>		<b>Mittelwert (SD)</b>		<b>Mittelwert (Median, Range)</b>
<b>Alter</b>	64 (65; 44-76)	61,5 (62;44-74)		62,8 (6,1)		62 (63; 37-75)
<b>PSA-Level</b>	11,9 (8,3; 1,8-147,2) ng/ml	13,5 (9,1; 0,12-120) ng/ml		10,8 (6,9)		8,23 (7,02; 0,01-50,7) ng/ml
	<b>N (N in%)</b>	<b>N (N in%)</b>		<b>N (N in%)</b>		<b>N (N in%)</b>
<b>pT-Stadium</b>						
T2	170 (61,8)	182 (41,7)		195 (63,9)		1315 (71,3)
T3a	48 (17,5)	132 (30,3)		65 (21,3)		379 (20,5)
T3b	30 (10,9)	103 (23,6)	T3b +T4	43 (14,1)		124 (6,8)
T4	27 (9,8)	19 (4,4)				27 (1,5)
<b>N-Stadium</b>						
N0	198 (72)	392 (89,9)				
N1	29 (10,5)	25 (5,7)		16 (3,5)		
Nx	48 (17,5)	19 (4,4)				
<b>Gleason-Score</b>						
≤ 6	131 (48)	139 (31,9)			<7	663 (35,9)
7a	77 (28,2)	202 (46,3)			7	875 (47,4)
7b	40 (14,7)	75 (17,2)			>7	307 (16,6)
≥ 8	25 (9,2)	20 (4,6)				
<b>R-Status</b>						
R0	208 (76,2)	355 (81,4)				
R1	65 (23,8)	81 (18,6)		58 (19)		537 (29,1)

**Tabelle 19: Patientenkollektive im Vergleich**

In der vorliegenden Untersuchung stellte sich heraus, dass in Memmingen mit 9,8% der Patienten ein überdurchschnittlicher Anteil an pT4 Patienten operiert wurde (vgl. Tabelle 21). Diese Patienten haben aber nicht, wie erwartet, die höchste BCR-Rate. Die BCR-Rate der pT4-Patienten (N=27) beträgt 22,2% (6/27). Die höchste BCR-Rate mit 53,3% (16/30) in Memmingen haben Patienten mit einem pT3b Tumor (N=30). Die größte Gruppe (80,1%) der Patienten mit einem pT2-Tumor haben einen pT2c Tumor. Dies lässt sich durch den hohen Stellenwert der Active-Surveillance erklären, der viele Patienten mit einem kleinen Tumor und geringer Aggressivität zugeführt wurden.

Dabei stellt sich die Frage, warum die pT4-Patienten so gut abschneiden. Zum einen könnte es daran liegen, dass sie einem ausgefeilten multimodalen Therapiekonzept zu geführt werden. Allerdings erhielten nur acht von 27 der pT4-Patienten eine adjuvante Therapie (vier eine Radiatio; drei nur Hormon; einer Radiatio+Hormon). Von den sechs Patienten mit BCR (6/27) erhielten drei eine adjuvante Therapie, drei keine. Zum anderen könnte dahinter ein Konsensusdefizit der TNM Klassifikation stehen.

Daraus ergibt sich das erste Handlungsfeld: Die pT4 und pT3b Patienten sollten gesondert betrachtet und im Vergleich untersucht werden. Dazu wurde beschlossen, dass der Pathologe im Haus die pT4 Patientenfälle noch einmal histopathologisch untersucht.

### **5.3. Gleason-Score**

Der Gleason-Score gilt als der wichtigste prognostische Faktor. In der Regel ist der Gleason-Score schon aus dem Biopsie-Gewebe beziehungsweise aus dem Gewebe der Transurethralen Prostataresektion (TUR-P) bestimmt und steht damit schon prätherapeutisch zur Verfügung.

In den drei publizierten Studien ([17, 15, 16]) konnte der Gleason-Score mittels multivariater Cox-Regression als unabhängiger Prädiktor eines BCR bestimmt werden. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung aus Memmingen bestätigt werden ( $p=0,001$ ). Desweiteren konnte man anhand der steigenden Hazard-Ratio (HR) ( $7b \text{ vs } \leq 6$ , HR 4,982;  $\geq 8 \text{ vs } \leq 6$ , HR 6,242) die Zunahme des Risikos für ein BCR bei steigendem Gleason-Score erkennen. Andere unabhängige Prädiktoren wie das pT-Stadium oder das präoperative PSA-Level konnten nicht bestätigt werden. Dies kann an den zum Teil sehr kleinen Subkollektiven liegen (Bsp. 6 BCR Patienten aus der pT4 Kohorte).

Während der Analyse der Daten bezüglich des Gleason-Score fiel auf, dass es bei 91 der 272 Patienten (bei zwei Patienten fehlten Angaben zum präoperativen Gleason-Score, bei einem Patienten konnte dieser aufgrund einer vorausgegangenen Hormontherapie nicht bestimmt werden) zu einem Upgrading des Gleason-Score vom stanzbiopsisch gesicherten zu dem aus dem Prostatektomiepräparat, kam. Dieses Phänomen lässt sich auch in den Daten aus der Harow-Studie beobachten.

Dabei hatten 56,2% der Patienten einen präoperativen Gleason-Score von 6, aber nur 28,1% einen Gleason-Score 6 im Prostatektomiepräparat [23]. Zum einen kann es an der Interobserver-Schwankung, die beim Gleason-Score sehr ausgeprägt ist (vgl. [24]) liegen, zum anderen kann es sich um ein tatsächliches Upgrading handeln, da das Prostatektomiepräparat detaillierter aufgearbeitet wird.

Nachdem der Gleason-Score in der OP-Planung eine entscheidende Rolle spielt, stellte sich die Frage, ob dieses Upgrading in Zusammenhang mit dem Auftreten eines BCR steht. Der Chi-Quadrat-Test war mit einem  $p=0,094$  nicht statistisch signifikant. Allerdings lässt sich ein Trend beobachten. Desweiteren ist zu beobachten, dass die Unterlassung der Lymphadenektomie aufgrund eines präoperativ falsch eingeschätzten Gleason-Score einen relevanten Einfluss auf das Risiko zum BCR hat (Log-Rank-Test  $p=0,033$ ; statistisch signifikant). Um dies zu verifizieren, sollte die Untersuchung mit einer größeren Kohorte, sobald genug Daten vorliegen, wiederholt werden.

Daraus ergibt sich ein weiteres Handlungsfeld: Der Einfluss des Upgrading des Gleason-Score auf das BCR sollte in zwei bis drei Jahren erneut untersucht werden.

#### **5.4. R1-Rate als Parameter der Ergebnisqualität**

Die R1-Rate bei pT2-Tumorpatienten wird von der DKG als Surrogat-Parameter zur Ergebnisqualitätsbestimmung verwendet. Die DKG fordert von den zertifizierten Zentren eine R1-Rate bei pT2-Tumorpatienten  $< 10\%$  [6]. Diese Sollvorgabe wird in Memmingen erfüllt. Im Schnitt liegt die R1-Rate bei pT2 Patienten in Memmingen bei 8,9% (2008-2010). Nur 2010 wurde die Sollvorgabe um 0,1% (10,1%) überschritten (2008 4,8%; 2009 8,8%; 2010 10,1%; 2011 5,1%; 2012 8,9%; 2013 8%;).

Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt, dass der Resektionsstatus einen Unterschied im Bezug auf das BCR-freie-Überleben hat. Der Log-Rank-Test bestätigt den beobachteten Unterschied zwischen R0- und R1 Status mit einem  $p=0,015$ .



## 5.5. Mindestmengen zur Qualitätssicherung

Über die Festsetzung von Mindestmengen bei Operationen in deutschen Krankenhäusern wird zurzeit häufig debattiert [25]. Die Evidenz der Wirksamkeit von Mindestmengen ist nachgewiesen hoch, jedoch die Festsetzung von bestimmten Mengen, wie beispielsweise im Fall der zertifizierten Prostatazentren der DKG mit 50 RPE/Jahr/ Zentrum [6], umstritten. Am zertifizierten Zentrum in Memmingen wird die von der DKG geforderte Mindestmenge von 50 RPE/Jahr übererfüllt. Mit im Schnitt 115 RPE/Jahr, liegt Memmingen über dem Median (89,50 RPE/Jahr) [14] aller durch die DKG zertifizierten Zentren. Desweiteren werden die Patienten in Memmingen von zwei Operateuren, die jeder für sich selbst die Mindestmengen der DKG erfüllen, operiert. Die Operateure besitzen nahezu die gleiche Erfahrung und Expertise. Patienten erfragen häufig, ob es einen Unterschied für sie im Onkologischen Outcome macht, von wem sie operiert werden. Daher wurde die BCR-freie-Überlebenszeit mit Hilfe des Log-Rank-Testes in Abhängigkeit des Operators untersucht. Mit einem p- Wert von 0,46 gibt es keinen Hinweis auf einen Unterschied im Onkologischen Outcome zwischen den beiden Operateuren.

Daraus ergibt sich ein weiteres Handlungsfeld: Für eine gute Ergebnisqualität ist die Menge der von einem Operateur durchgeführten Operationen maßgebender, als die Gesamtmenge der Operationen, die an einem Zentrum durchgeführt werden.

## 5.6. Die Suche nach dem Prädiktor

Sowohl der Gleason-Score, als auch das pT-Stadium, das präoperative PSA-Level, der Lymphknotenstatus sowie der R-Status konnten in Langzeitanalysen als unabhängiger Prädiktor ausfindig gemacht werden (vgl. Tab. 22) [15].

In der multivariaten Cox-Regression wurde mit den Daten aus Memmingen der Gleason-Score als einziger unabhängiger Prädiktor ( $p=0,001$ ) bestimmt. Dass die anderen oben genannten Faktoren einen großen Einfluss auf das BCR haben, ergibt sich aus den unterschiedlichen Kurvenverläufen der Kaplan-Meier-Kurven. Der Log-Rank-Test ist sowohl beim pT-Stadium ( $p<0,001$ ), als auch beim Gleason-Score ( $<0,001$ ), dem präoperativen PSA-Level ( $p <0,001$ ), dem R-Status ( $p=0,013$ ) sowie dem N-Status ( $p<0,001$ ) statistisch signifikant.

Demnach ist festzustellen, dass die Höhe des präoperativen PSA-Wertes, vor allem zwischen  $< 10\text{ng/ml}$  und  $> 10\text{ng/ml}$ , für das BCR-Verhalten entscheidend ist. Auch der R-Status hat einen klaren Einfluss auf das spätere BCR-Verhalten. So muss unter Umständen auf eine Nerschönung zu Gunsten der R0-Situation verzichtet werden.

	Memmingen (N=275)	Hamburg (N=436)[15]		Ankara (N=305)[16]		Berlin (N=1845)[17]
<b>BCR-Definition:</b>	$>0,2\text{ng/ml}$	$>0,1\text{ng/ml}$		$>0,2\text{ng/ml}$		$>0,2\text{ng/ml}$
<b>Jahr der RPE</b>	2008-2010	1992-1997		2000-2014		1999-2007
<b>5-Jahres-BCR-Freies-Überleben</b>	78,5%	68,4%		83,9%		83,9%
<b>BCR-Rate</b>	21,5%	31,6%		16,1%		16,1%
<b>Multivariate COX</b>	<b>HR (95%KI), P-Wert</b>	<b>HR (95%KI), P-Wert</b>		<b>RR (95%KI), P-Wert</b>		<b>HR (95%KI), P-Wert</b>
<b>Alter</b>		0,98 (0,96-1,01), 0,2				
<b>PSA-Level</b>		1,01 (1,003-1,02), 0,008				
<b>pT-Stadium</b>		$<0,001$				$<0,001$
T3a vs T2		2,25 (1,32-3,82), 0,003				2,03 (1,51-2,72), $<0,001$
T3b vs T2		3,97 (2,30-6,84)				2,51 (1,72-3,67), $<0,001$
T4 vs T2		8,45 (3,99-17,92), $<0,001$				4,76 (2,65-8,54)
<b>N-Stadium</b>		0,04				
N1 vs N0		1,89 (1,13-3,16), 0,02				
Nx vs N0		1,43 (0,49-4,18), 0,5				
<b>Gleason-Score</b>	0,001	$<0,001$				$<0,001$
7a vs $\leq 6$	1,947 (0,699-5,421), 0,202	2,88 (1,64-5,03), $<0,001$	$\leq 7a$ vs $\geq 7b$	1,91 (1,06-3,44), 0,03	$<7$ vs 7	2,33 (1,59-3,43), $<0,001$
7b vs $\leq 6$	4,982 (1,706-14,551), 0,003	6,36 (3,51-11,5), $<0,001$			$>7$ vs 7	4,37 (2,87-6,64), $<0,001$
$\geq 8$ vs $\leq 6$	6,242 (2,105-18,504), 0,001	4,65 (2,18-9,90), $<0,001$				
<b>R-Status</b>		1,88 (1,35-2,62), $<0,001$		2,74 (1,36-5,51), 0,005		1,52 (1,16-1,97), 0,002

Tabelle 20: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression im Vergleich

Im Zuge der Auswertung der Daten des zertifizierten Zentrums in Memmingen stellte sich die Frage, warum “nur” der Gleason-Score als unabhängiger Prädiktor in der multivariaten Cox-Regression zu analysieren war. Zum einen kann es daran liegen, dass der Datensatz relativ klein (N=275) ist und sehr kleine Subkollektive (N<10) entstanden. Zum anderen wird in Memmingen ein anderes Patientenkollektiv operiert. Rund 9% der Patienten haben einen pT4 Tumor (zum Vergleich sind die Daten aus anderen publizierten Studien in Tab. 21 zusehen).

## **5.7. Ausblick**

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal die Ergebnisqualität an einem zertifizierten Zentrum anhand des Onkologischen Outcomes (BCR) untersucht. Dafür ist eine mehrjähriges (Minimum 5 Jahre) Follow-up notwendig. Bis jetzt wurde eine solche Analyse nur in der Martini-Klinik in Hamburg durchgeführt [15]. Die dabei veröffentlichten Daten stammen von Patienten die zwischen 1992 und 1997 operiert wurden; damit vor Etablierung der Zertifizierten Zentren. Kein DKG-zertifiziertes Prostatakarzinomzentrum kann bislang über Daten eines echten Langzeit-Follow-up verfügen. Die einzelnen Zentren unterscheiden sich aber durch die Anzahl behandelter Patienten im gleichen Zeitraum. Der Vorteil eines High-Volume-Zentrums wie in Hamburg ist, die damit einhergehenden größeren Subkollektive. Dadurch lassen sich detailliertere Analysen durchführen.

2016 hat die DKG in ihren Kennzahlbogen auch den postoperativen PSA-Wert aufgenommen [26]. Dieser wird ab 2017 erhoben. Damit wird ein großer Datenpool erstellt, aus dem dann in einigen Jahren wertvolle Analysen hervorgehen können. Die Einarbeitung des PSA-Werts in die Kennzahlbögen zeigt den Bedarf der Ergebnisqualitätsforschung anhand des Onkologischen Outcome auf. Um verwertbare Aussagen machen zu können, ist eine hohe Datenanzahl von Vorteil. Zudem wird ein Benchmarking der Zentren möglich. Die Analyse der Daten aus den, durch den Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. (DVPZ) zertifizierten Zentren, zeigt, dass ein Benchmarking gut funktionieren kann [27].

## **5.8. Limitationen**

Eine Limitation dieser Untersuchung ist das kleine Patientenkollektiv (N=275) und der kurze Beobachtungszeitraum (5 postoperative Jahre). Für das Zentrum lassen sich dennoch wertvolle Ergebnisse analysieren. Späte BCR, die bekanntlich erst nach langem Follow-up (10-15 Jahre und mehr) nachweisbar werden, konnten in der Versorgungsforschung des DKG-zertifizierten Prostatakarzinom-Zentrums in Memmingen, entsprechend nicht berücksichtigt werden. Auch die adjuvanten Therapieverfahren lassen sich erst deutlich später als nach fünf Jahren bezüglich der Verbesserung der Langzeitprognose bewerten.

Es ist durchaus empfehlenswert, diese Studie in 2-3 Jahren zu wiederholen. Dann wäre es wünschenswert umfangreiches Datenmaterial zur postoperativen Patientenzufriedenheit (LQ, IIEF) vorliegen zu haben. An der Etablierung und der Patienten-Compliance zum Beantworten der Fragebögen zum Thema der Patientenzufriedenheit wird aktuell gearbeitet.

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv und unterliegt einer Drop-out-Rate von 6,7%, die zu einer Ergebnisverzerrung, wie von Windler [28] kritisiert, führen kann.

## **5.9. Maßnahmen**

Um einen eventuellen Konsensusdefizit der Pathologen aufzuspüren, sollten die Präparate alle pT3a und pT4 Patienten noch einmal betrachtet werden. Wenn möglich in einer verblindeten Analyse.

In zwei bis drei Jahren sollte der Einfluss des Upgrading des Gleason-Score auf das Auftreten eine BCR untersucht werden. Interessant wäre auch der Vergleich von Patienten, die zuvor eine Active Surveillance erhalten hatten, und erst sekundär eine RPE durchgeführt wurde.

Da die Qualität der Operation vornehmlich vom Operateur abhängt, sollten Überlegungen zu Mindestmengen von Operationen pro Operateur stattfinden.

## **5.10. Fazit**

Die vorliegende Datenanalyse zeigt erstmalig Veröffentlichungen zum biochemischen Rezidivverhalten an einem DKG-zertifizierten Prostatakarzinomzentrum, die durch zentrumsbezogene Versorgungsforschung gewonnen wurden. Um aussagekräftige Versorgungsforschung an zertifizierten Prostatazentren machen zu können, um damit die Versorgungsqualität und Versorgungsrealität abzubilden, ist es notwendig, eine einheitliche Dokumentation und Auswertung einzuführen. Nur so wird ein Benchmarking mit anderen Zentren möglich.

Damit die Versorgungsqualität und Versorgungsrealität auch an kleineren Zentren abgebildet werden kann, wäre es sinnvoll, Benchmarking-Peer-Groups zu gründen.

Ohne zentrumsbezogene Datenauswertung im Sinne eigener Versorgungsforschung sowie anschließend sanktionsfreien Qualitätsvergleich durch Benchmarking mit vergleichbaren, aber auch bewusst ungleich größeren Zentren, ist eine Qualitätsprogression an einzelnen DKG-Zentren kaum zukünftig möglich.

## 6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist seit Jahren das am häufigsten diagnostizierte Karzinom bei Männern in Deutschland. Da das Alter der größte Risikofaktor für ein Prostatakarzinom ist, macht die steigende Lebenserwartung der Männer in Deutschland, das Prostatakarzinom zu einem bedeutsamen Thema in der Gesundheitspolitik.

Ziel dieser Arbeit ist, die Versorgungsqualität und Versorgungsrealität an einem von der DKG zertifizierten Prostatazentrum zu untersuchen und Handlungsfelder zur Verbesserung dieser aufzuzeigen.

Dazu wurden die routinemäßig erhobenen Daten der Patienten, die sich im Zeitraum 08/2008-12/2013 einer RPE am Prostatazentrum in Memmingen unterzogen, untersucht. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 24 für Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) wurden diese Daten ausgewertet und grafisch dargestellt. Durch Kaplan-Meier-Kurven und den Log-Rank Test wurde der Vergleich des BCR- freien-Überlebens grafisch dargestellt und überprüft. Anhand von Kreuztabellen wurden mögliche Einflussfaktoren auf das BCR bivariat ermittelt und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Mithilfe der Cox-Regression wurde anschließend untersucht, ob es unabhängige Einflussfaktoren auf ein BCR gibt.

Die fünf-Jahres-BCR-Rate wurde mit 21,4% berechnet und ist dabei mit anderen publizierten Ergebnissen ( [17, 15, 16, 14]) vergleichbar. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten bei Gleason-Score, dem N-Status, dem R-Status, sowie dem PSA-Level, einen erwarteten Verlauf. Bei den pT-Stadien fiel der bessere Verlauf der pT4 Patienten im Vergleich mit den pT3a/pT3b Patienten auf. Im Vergleich zu anderen publizierten Arbeiten wurden in Memmingen mit 9,8% deutlich mehr pT4 Patienten operiert. Als unabhängiger Einflussfaktor auf ein BCR ließ sich der Gleason-Score mit Hilfe der Cox-Regression ermitteln. Doch auch die Höhe des präoperativen PSA-Wertes (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ ) ist für das BCR-Verhalten entscheidend. Auch der R1-Status (Log-Rank-Test:  $p=0,015$ ) hat einen klaren Einfluss auf das spätere BCR-Verhalten.

Die von der DKG geforderte R1-Rate bei pT2 Patienten mit  $<10\%$  wird am Zentrum mit im Schnitt 8,9% erfüllt. Die BCR-Rate liegt bei Patienten mit 5-jährigem Follow-up bei 21,5%. Diese beiden Parameter dienen aktuell zur Überprüfung der Ergebnisqualität.

Um ein Benchmarking mit anderen zertifizierten Prostatazentren durchführen zu können und so die eigene Ergebnisqualität vergleichen zu können, sollten Benchmarking-Peer-Groups mit einheitlicher Datenerhebung und Datenauswertung, gegründet werden.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance
BCR	Biochemisches Rezidiv
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
GS	Gleason-Score
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
RPE	Radikale Prostatovesikulektomie



## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt vor allem meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. P. Schneede nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für seine tatkräftige Unterstützung und sein offenes Ohr bei allen Anliegen.

Außerdem möchte ich danken:

Meinen Eltern Hannelore und Eberhard für ... alles

Herrn Rainer Borowitz für die Unterstützung bei meiner Arbeit

Frau Carla Sabariego für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten

Meinem Mann Toni

Und bei Arni, Andrea, Lisa und Tatjana für die geniale Studienzeit zusammen

## Literatur

- 1 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012 2015: 94–97
- 2 © Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage). Krebsdatenbank
- 3 Winter A, Sirri E, Jansen L et al. Comparison of prostate cancer survival in Germany and the United States: Can differences be attributed to differences in stage distributions? BJU international April 2017; Volume 119; Issue 4: 550–559
- 4 Federmann J. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: 20.06.2017): 67;90;100;165
- 5 Semrau Dr., Jutta. Nationaler-Krebsplan; 2012: 6–8; 29-34
- 6 Wesselmann S. Anforderungen an Organkrebszentren. Der Urologe. Aug. A 2015
- 7 Steffens J, Kranz J, Albers P. Verbesserte Behandlung des Prostatakarzinoms in zertifizierten Zentren. Ist die strategische Vision realistisch? Der Urologe. Aug. A 2015; 54: 1515–1516
- 8 Fichtner J, Kowalski C, Wesselmann S et al. Kennzahlenanalyse der DKG-zertifizierten Prostatakrebszentren des Jahres 2015. Der Urologe. Aug. A 2015; 54: 1530, 1532-6
- 9 Bundesgesundheitsministerium. Krankenhausstrukturgesetz. Im Internet: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/krankenhausstrukturgesetz/khsg.html>
- 10 Dr. Stefan Loos Dr. Martin Albrecht Guido Schiffhorst Dr. Richard Ochmann Meilin Möllenkamp. Faktencheck Krankenhausstruktur Spezialisierung und Zentrenbildung
- 11 Dr. Imke Thederan, Anke Renter. Strukturierter Qualitätsbericht für das Berichtsjahr 2013 der Martini-Klinik Hamburg; 6. Oktober 2014
- 12 OnkoZert DK. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren 2016
- 13 D'Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA 1998; 280: 971
- 14 Badic, Victor, Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren 2015
- 15 Isbarn H, Wanner M, Salomon G et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. BJU Int. 2010; 106: 37–43
- 16 Ozden C, Aktas BK, Bulut S et al. Effect of age on biochemical recurrence after radical prostatectomy. The Kaohsiung journal of medical sciences 2017; 33: 91–95
- 17 Busch J, Stephan C, Herold A et al. Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience. BJU international 2012; 110: E985-90
- 18 Bayrisches Landesamt für Statistik. Statistik kommunal 2015. Im Internet: [www.statistik.bayern.de](http://www.statistik.bayern.de)

- 19 *Amt für Statistik Berlin-Brandenburg*. Einwohnerinnen und Einwohner im Land Berlin am 31. Dezember 2014
- 20 *Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein*. Statistisches Jahrbuch Hamburg
- 21 *Bayrisches Landesamt für Statistik*. Rationalisierte Bevölkerungsvorausberechnung für Bayern. Im Internet: <https://www.statistik.bayern.de/statistik/demwa/>
- 22 *Marc Luy*. Lebenserwartung in Deutschland. Im Internet: <http://www.lebenserwartung.info/index-Dateien/aktuell.htm>; Stand: 17.04.2017
- 23 *Herden J, Heidenreich A, Weissbach L*. TNM-Klassifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die cT-Kategorie entspricht nicht ihren klinischen Erfordernissen. *Der Urologe*. Ausg. A 2016; 55: 1564–1572
- 24 *Thorsten Schlomm*. Gleason-Score: Status 2016. Beurteilung des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*; 2016
- 25 *Falk Osterloh*. Mehr Vorgaben, mehr Sanktionen. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114: 565–566
- 26 *Onkoziert*. Oncobox
- 27 *Berges R, Ebert T, Schafhauser W et al*. Versorgungsabbild zum Prostatakarzinom in DVPZ-Prostatazentren in Deutschland. *Der Urologe*. Ausg. A 2015; 54: 1546, 1548-54
- 28 *Jürgen Windler*. Kein Ersatz für randomisierte Studien. *Deutsches Ärzteblatt* 2017: 648-652)

# Eidesstattliche Versicherung

Franz, Marie-Sophie

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Zentrumsspezifische Versorgungsforschung zum biochemischen Rezidivverhalten nach Radikaler Prostatovesikulektomie

- Fünf-Jahres-Follow-up-Daten des DKG-zertifizierten Prostatakarzinom-Zentrum Memmingen-

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 09.08.2017

Unterschrift Doktorandin